

# LES PROTÉINURIES AU COURS DES MALADIES RENALES

---

ÉTUDE DE 750 CAS PAR ÉLECTROPHORÈSE  
SUR PAPIER, ÉLECTROPHORÈSE EN GEL D'AMIDON  
ET IMMUNOÉLECTROPHORÈSE

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

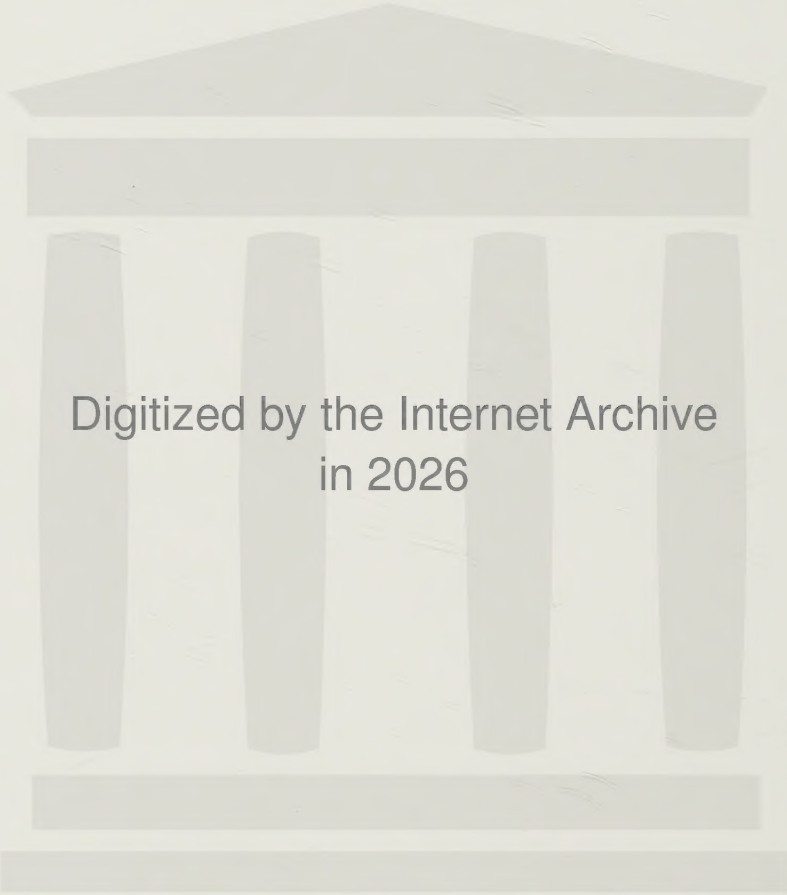
REVILLARD JEAN-PIERRE

né le 12 Janvier 1938, à Suresnes (Seine).

---



**LES PROTÉINURIES**  
**AU COURS DES MALADIES RENALES**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41546304\\_0073](https://archive.org/details/IA41546304_0073)

# LES PROTÉINURIES AU COURS DES MALADIES RENALES

ÉTUDE DE 750 CAS PAR ÉLECTROPHORÈSE  
SUR PAPIER, ÉLECTROPHORÈSE EN GEL D'AMIDON  
ET IMMUNOÉLECTROPHORÈSE

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

REVILLARD JEAN-PIERRE

né le 12 Janvier 1938, à Suresnes (Seine).

---

## PERSONNEL DE LA FACULTÉ

### Doyens Honoraires :

M. J. LEPINE, Membre de l'Institut

M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut

**Doyen :** M. J.F. CIER

**Assesseurs :** MM. M. LEVRAT  
L. REVOL

### PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIARD, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLOSSON.

### PROFESSEURS

|                      |                                                            |
|----------------------|------------------------------------------------------------|
| MM. CIBERT           | Clinique Urologique                                        |
| PONTHUS              | Physique biologique                                        |
| (détaché à Beyrouth) |                                                            |
| DECHAUME             | Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale          |
| CHAMBON              | Chimie organique et toxicologie                            |
| WERTHEIMER           | Clinique chirurgicale B                                    |
| PAUPERT-RAVAULT      | Clinique médicale B                                        |
| FROMENT              | Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires                 |
| CROIZAT              | Clinique médicale C                                        |
| ENSELME              | Chimie biologique et médicale                              |
| MALLET-GUY           | Clinique chirurgicale A                                    |
| REVOL                | Pharmacie galénique                                        |
| PIGEAUD              | Clinique obstétricale                                      |
| BOURRET              | Médecine du travail                                        |
| LEVRAT               | Clinique médicale A                                        |
| SOHIER               | Hygiène et action sanitaire et sociale                     |
| NETIEN               | Botanique et cryptogamie                                   |
| BERTRAND             | Clinique chirurgicale C                                    |
| BADINAND             | Chimie analytique pharmaceutique                           |
| DREVEN               | Pharmacie chimique et pharmacologie                        |
| ROCHE                | Médecine légale et déontologie                             |
| COUDERT              | Parasitologie et pathologie exotique                       |
| MOUNIER-KUHN         | Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie    |
| PAUFIQUE             | Clinique ophtalmologique                                   |
| THIERS               | Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie   |
| BRUN                 | Clinique de pneumo-phthisiologie                           |
| CREYSEL              | Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique      |
| DARGENT              | Clinique carcinologique                                    |
| GUICHARD             | Anatomie pathologique                                      |
| GIRARD Paul          | Pathologie générale et expérimentale                       |
| LATARJET             | Anatomie                                                   |
| PEYCELON             | Pathologie chirurgicale                                    |
| GIRARD Marcel        | Clinique médicale D                                        |
| VACHON               | Pathologie médicale                                        |
| GALY                 | Physio-pathologie des voies respiratoires                  |
| PAPILLON             | Radiologie                                                 |
| JEUNE                | Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge      |
| GONIN                | Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale |
| MONNET               | Bactériologie                                              |
| BANSSILLON           | Physiologie et pathologie obstétricales                    |
| CHATONNET            | Physiologie B                                              |
| GUINET               | Clinique endocrinologique                                  |
| TRILLAT              | Clinique de chirurgie orthopédique                         |
| FREIDEL              | Clinique stomatologique                                    |
| MARION Joseph        | Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles           |
| DORCHE               | Matière médicale et législation pharmaceutique             |
| DUMONT Louis         | Histologie et embryologie                                  |
| PERROT               | Chimie                                                     |
| CIER J.F.            | Physiologie A                                              |



|                |                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------|
| MM. PERRIN J.  | Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire |
| MICHAUD Pierre | Clinique de chirurgie cardiaque                    |
| X....          | Clinique des maladies infectieuses                 |
| X....          | Biologie médicale et pharmacodynamie               |
| X....          | Clinique gynécologique                             |
| X....          | Thérapeutique                                      |

#### **PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL**

|              |                                            |
|--------------|--------------------------------------------|
| MM. BERGER   | Physique nucléaire appliquée à la médecine |
| BERTOYE      | Bactériologie                              |
| MANSUY       | Neuro-chirurgie                            |
| COLLET       | Chimie générale et pharmaceutique          |
| SARROUY      | Clinique de pédiatrie et puériculture      |
| LACROIX      | Hygiène et climatologie                    |
| LIARAS       | Clinique chirurgicale propédeutique        |
| LECUIRE      | Neuro-chirurgie                            |
| REVOL        | Médecine générale                          |
| GOINARD      | Thérapeutique chirurgicale                 |
| CIER André   | Pharmacie chimique et Pharmacologie        |
| PONT Maurice | Médecine générale                          |

#### **PROFESSEURS SANS CHAIRE**

|             |                          |
|-------------|--------------------------|
| MM. ROMAN   | Parasitologie            |
| FEROLDI     | Anatomie pathologique    |
| MORET       | Physique biologique      |
| ODDOUX      | Botanique et cryptogamie |
| de SOLLIERS | Chimie analytique        |
| DESPIERRES  | Médecine générale        |
| TOLOT       | Médecine du travail      |
| GARIN       | Parasitologie            |

#### **MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES TITULAIRES**

|                    |                                                |
|--------------------|------------------------------------------------|
| MM. CREYSSEL Roger | Chimie biologique                              |
| THIVOLLET          | Hygiène                                        |
| PINET              | Electro-Radiologie                             |
| GUYOTAT            | Neuro-psychiatrie                              |
| DESCOTES           | Chirurgie générale                             |
| JOUVET             | Pathologie expérimentale                       |
| PEYRIN             | Physique biologique                            |
| TOMMASI            | Anatomie pathologique                          |
| BUFFARD            | Electro-Radiologie                             |
| LEJEUNE            | Médecine générale et thérapeutique             |
| de MOURGUES F.     | Stomatologie                                   |
| NAUSSAC            | Maladies infectieuses                          |
| REBOUILLAT         | Chirurgie générale                             |
| ROMAGNY            | Pédiatrie                                      |
| DELAHAYE           | Médecine générale                              |
| DELEUZE            | Anesthésiologie                                |
| GIRAUD             | Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique |
| MICHEL             | Anesthésiologie                                |
| FRANCOIS           | Pédiatrie et puériculture                      |
| MICHOULIER         | Chirurgie générale                             |
| COLOMB             | Dermatologie                                   |
| LAMBERT            | Médecine générale                              |
| FRIES              | Médecine générale                              |
| GILLY              | Pédiatrie                                      |
| ROBERT             | Médecine générale                              |
| BOUCHET            | Anatomie                                       |
| BETHENOD           | Pédiatrie                                      |
| GERMAIN            | Immunologie, sérologie, hématologie            |
| LARBRE             | Pédiatrie                                      |
| SOUSTELLE          | Chirurgie générale                             |
| VIALA              | Médecine générale                              |
| VINCENT            | Bactériologie, parasitologie, virologie        |
| KALB               | Pneumo-phtisiologie                            |

### **MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES STAGIAIRES**

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| MM. FAVRE-GILLY | Hématologie                          |
| GIROD           | Histologie et embryologie            |
| GRAS            | Chimie biologique                    |
| MALLEIN         | Chimie analytique                    |
| RIFFAT          | Hygiène                              |
| FAUCON          | Biologie médicale et pharmacodynamie |
| FLANDROIS       | Physiologie                          |
| VIALIER-RAYNARD | Bactériologie                        |

### **AGREGES EN EXERCICE**

|                |                        |
|----------------|------------------------|
| MM. BONAMOUR   | Ophthalmologie         |
| COLIN          | Médecine légale        |
| de MOURGUES G. | Chirurgie générale     |
| DEVIC          | Médecine générale      |
| DUMONT Martial | Obstétrique            |
| DURAND         | Urologie               |
| FRANCILLON     | Chirurgie générale     |
| SAUBIER        | Chirurgie générale     |
| SCHOTT         | Neuro-psychiatrie      |
| ALLEGRE        | Neuro-chirurgie        |
| CHASSARD       | Electro-Radiologie     |
| FAYSSE         | Orthopédie             |
| GAILLARD       | Oto-rhino-laryngologie |
| GARDE          | Médecine générale      |
| HUGONNIER      | Ophthalmologie         |
| MARET          | Chirurgie générale     |
| MORNEX         | Médecine générale      |
| NORMAND        | Médecine générale      |
| PERRIN André   | Médecine générale      |
| DUMAS          | Stomatologie           |
| CARMIER        | Obstétrique            |
| NOEL           | Médecine générale      |
| SCHNEPP        | Orthopédie             |

### **EXAMINATEURS DE LA THESE :**

**Président : M. le Professeur PAUPERT-RAVAULT.**

**Assesseurs : MM. DARGENT, GIRARD, TRAEGER, CREYSSSEL.**

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE PAUPERT-RAVAULT

On ne sait trop ce qu'il faut le plus admirer en lui, de l'étendue de sa science médicale, de sa profonde sagesse dans le diagnostic et la thérapeutique, de la sûreté de son sens clinique ou de ses dons innés d'enseigneur.

La bienveillante simplicité de son accueil, son sens profond des valeurs humaines, le charme de sa culture achèvent d'en faire le plus attirant des Maîtres.

Le semestre passé dans son service nous a fait aimer la médecine clinique, et le rayonnement de sa personnalité nous a définitivement conquis.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter de juger ce travail, nous le prions de croire à notre sincère reconnaissance et à notre plus respectueux attachement.

## A NOS MAÎTRES ET JUGES

### MONSIEUR LE PROFESSEUR DARGENT

Par-delà notre admiration pour son éblouissante virtuosité opératoire, pour l'universalité de sa culture, pour son enthousiasme et son dynamisme, des liens plus anciens et presque affectifs nous attachent à lui. Depuis le début de nos études médicales, nous avons toujours trouvé en lui un Maître et un conseiller dont la bienveillance et la bonté ne se sont jamais démenties. Nous n'oublions pas tout ce que nous lui devons. Le semestre passé à ses côtés nous a fait apprécier l'intérêt qu'il porte à la recherche médicale et admirer les dimensions scientifiques et humaines qu'il a su donner à la cancérologie.

Il a bien voulu nous faire l'honneur et la très grande joie d'accepter de nous juger. Qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance et de notre respectueuse affection.

### MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL GIRARD

Le charme souriant de son enseignement, et la sollicitude pleine de délicatesse dont il entoure aussi bien ses malades que le personnel de son service ne sont pas étrangers à notre vocation médicale.

Nous avons eu la chance d'être étudiant, externe puis interne dans son service et d'apprécier tour à tour son esprit didactique, la limpidité de son diagnostic, l'efficacité de ses indications thérapeutiques toujours attentives aux solutions les plus nouvelles.

Particulièrement sensibles aux témoignages de confiance qu'il nous a si souvent prodigués, nous sommes fiers de le compter parmi nos juges. Qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance et de notre fidèle attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TRAEGER

L'admirable synthèse d'un esprit scientifique ouvert à tous les domaines de la connaissance, et d'un sens clinique fondé sur la tradition, s'impose d'emblée à tous ses élèves. La précision de son raisonnement, le souci de perfection et d'efficacité qui guide toutes ses initiatives thérapeutiques, la ténacité et le courage qu'il apporte à leur réalisation, forcent l'admiration.

La perspective de travailler dans son service et de compter plus tard parmi ses élèves, est pour nous un honneur dont nous lui sommes profondément reconnaissants.

Il nous a confié ce travail qu'il a inspiré et guidé avec une patience et une bienveillance qui nous a particulièrement touchés. Nous le prions de croire à notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. CREYSSSEL

Dès le début de nos études médicales nous avons apprécié la clarté de son enseignement. Nous avons mieux su mesurer la finesse de son esprit analytique, l'indépendance et la précision de ses conceptions au cours de ses conférences de biochimie et lors d'un semestre passé à ses côtés dans le service de nos maîtres Monsieur le Professeur CROIZAT et Monsieur le Professeur REVCL. Il nous a toujours accueilli avec une grande bienveillance et a bien voulu apporter à ce sujet qui lui est cher toute son autorité dans le domaine de l'électrophorèse des protéines. Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ D. FRIES

Nous lui devons toutes les données anatomopathologiques de ce travail. Nous avons toujours apprécié son esprit d'initiative, son goût pour la recherche médicale et la courtoisie de son accueil. Nous le prions de croire à notre respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Y. MANUEL

Il a fait toutes les électrophorèses et nous a appris à les interpréter. Une année de travail à ses côtés nous a fait apprécier l'enthousiasme de son esprit de recherche et l'amabilité d'un dévouement jamais mis en défaut. Qu'il en soit sincèrement remercié.

A MADAME LE DOCTEUR M.T. FREYCON

Avec toute notre reconnaissance pour l'aide qu'elle nous a apportée dans le domaine de la néphrologie infantile.

A MADAME LE DOCTEUR M. SITE

Qui a eu le mérite de commencer ce travail en 1962. Avec toute notre amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR B. FRANÇOIS

Son idéal d'honnêteté scientifique est pour nous un exemple. Qu'il sache toute notre respectueuse amitié.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR N. BRUNAT

Avec toute notre amitié et notre reconnaissance pour le dévouement et la compétence qu'elle nous a apportés pour l'anatomie pathologique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. LARFOUILLoux

L'aide considérable qu'il nous a apportée pour les recherches bibliographiques de ce travail est un témoignage supplémentaire de l'amitié qui nous lie. Qu'il trouve ici la marque de notre profonde estime et de notre affectueuse gratitude.

A NOS AMIS MÉDECINS DE GARDE AU REIN ARTIFICIEL.

A TOUTE L'ÉQUIPE DU SERVICE DES MALADIES MÉTABOLIQUES  
ET RÉNALES DE L'ANTIQUAILLE ET DU LABORATOIRE  
DE CHIMIE BIOLOGIQUE DE L'INSTITUT PASTEUR

A NOS AMIS DE L'INTERNAT

ET PARTICULIÈREMENT A VINCENT BANSSILLON,  
FRUNO CHATAING, JACQUES GUILLERET.



Depuis Richard BRIGHT et BOSTOCK, l'albuminurie est connue comme l'un des maîtres symptômes des affections rénales et sa recherche fait partie de tout examen médical systématique. Ce signe est en revanche commun à la plupart des néphropathies et n'a souvent qu'une valeur d'orientation, à tel point que le diagnostic des albuminuries est un des problèmes quotidiens de la néphrologie.

Le développement des techniques biochimiques d'études des protéines, en particulier les électrophorèses, ont montré que l'« albuminurie » était en réalité constituée de plusieurs fractions protéiques : l'albumine et différentes globulines. La distribution de ces fractions sur l'électrophorégramme sur papier des urines a été décrite dans la plupart des néphropathies ; ces travaux ont un intérêt principalement descriptif, et leurs incidences cliniques demeurent limitées, en dehors du diagnostic de certains myélomes multiples.

De nouvelles techniques électrophorétiques permettant une séparation plus fine et même une identification de certaines fractions pures ont été appliquées aux protéinuries. Il était a priori intéressant de rechercher dans quelle mesure ces méthodes plus précises étaient susceptibles d'apporter au clinicien des indications plus utiles : ce problème fait l'objet de notre travail.

Notre maître, M. le Professeur TRAEGER nous a fait l'honneur de nous confier l'étude de 750 dossiers de malades du service des maladies métaboliques et rénales de l'hôpital de l'Antiquaille. Ce travail a été commencé en 1961 avec Mme le docteur SITE,

poursuivi en collaboration avec le service de Pédiatrie de l'Hôpital Edouard-Herriot. Nous tenons à remercier M. le Docteur MONNET, M. le professeur agrégé R. FRANÇOIS et M. le docteur LARBRE et à exprimer toute notre gratitude à Mme le docteur M.-T. FREYCON qui a sélectionné pour nous 30 observations de protéinurie chez des enfants.

L'étude biochimique de ces protéinuries a été effectuée sous la direction de M. le professeur agrégé R. CREYSEL par le docteur Y. MANUEL dans le laboratoire de biochimie de la clinique ophtalmologique (Professeur L. PAUFIQUE) de l'Institut Pasteur (Professeur P. CROIZAT) et le laboratoire de biochimie clinique de l'hôpital Edouard-Herriot (Professeur Agrégé R. CREYSEL). Les résultats des travaux de ce laboratoire ont déjà été exposés dans la thèse de FALT pour les protéinuries des tubulopathies congénitales, dans la thèse de DELARBRE pour les protéinuries de la femme enceinte. Enfin l'électrophorèse urinaire dans les pyélonéphrites a fait l'objet d'une communication de MM. TRAEGER, FRANÇOIS, MANUEL et Mme SITE au Congrès de Néphrologie de Prague, 1963.

Notre étude porte sur 1000 protéinuries analysées par électrophorèse sur papier, électrophorèse en gel d'amidon et immuno-électrophorèse. Les principaux types de néphropathies ont été explorés par ces techniques. *Nous avons d'emblée écarté de notre propos l'électrophorèse urinaire des dysprotéïnémies* qui a été étudiée récemment par le professeur agrégé CREYSEL dans le cadre de la thèse de BÉTUEL.

Cent-quatre-vingt-six de nos malades ont eu des ponctions-biopsies rénales. Nous tenons à remercier M. Le professeur agrégé D. FRIES et Mlle le docteur N. BRUNAT qui ont interprété ces coupes.

## PREMIÈRE PARTIE

### MÉTHODES ET MATÉRIEL

Nous nous sommes bornés dans cette étude à une appréciation qualitative et semi-quantitative des protéines apparaissant dans les urines au cours des différentes néphropathies. Nous avons utilisé des méthodes électrophorétiques qui commencent à être parfaitement codifiées, en leur apportant toutefois quelques modifications, dans la double intention :

- de les adapter dans la mesure du possible aux particularités des milieux étudiés ;
- de simplifier au maximum leurs modalités pour permettre leur emploi dans les conditions d'utilisation d'un laboratoire qui ne soit pas exclusivement consacré à la recherche.

## CHAPITRE I

### LES MÉTHODES DE BASE

#### **A. — Détermination du taux des protéines dans les urines.**

Le dosage des protéines dans les urines est une mesure très délicate, sujette à d'importantes causes d'erreur. Le seul dosage théoriquement valable serait un dosage pondéral, dont la précision dépendrait exclusivement de la qualité de l'isolement des protéines à partir des substances présentes dans les urines. Or il n'existe aucune méthode permettant d'isoler la totalité des protéines sans aucune pollution par d'autres grosses molécules. Cette technique existerait-elle qu'elle serait elle-même entachée d'une cause d'erreur représentée par l'hydratation des protéines dont le degré exact demeure inconnu. Force est donc en pratique de faire appel à des techniques d'approximation, en essayant de connaître les marges d'erreurs de chaque méthode et en utilisant dans la mesure du possible au moins deux techniques basées sur des principes différents. Deux voies d'abord ont été proposées pour résoudre ce problème. La première qui donne des erreurs par excès, consiste à peser l'adialysable urinaire (BISERTE 29, ANTOINE 7). C'est un dosage des macromolécules et non des protéines, sa définition et les limites de sa précision dépendant de la qualité de la membrane de filtration utilisée.

La deuxième méthode donne des erreurs par défaut, elle est basée sur la mise en évidence d'une des propriétés chimiques des protéines : la précipitation par la chaleur, par les acides (acide nitrique, acide sulfosalicylique, acide trichloracétique) ne dose pas un certain nombre de glycoprotéines acidosolubles (BISERTE 30, de VAUX SAINT-CYR, 389b). Ces mêmes critiques s'adressent au dosage de l'azote total (la teneur en azote est très variable d'une protéine à l'autre, les acides aminés et polypeptides sont dosés en même temps que les protéines), à la méthode du biuret qui caractérise un groupement chimique particulier, et à la spectrophotométrie en ultra violet qui ne dose qu'un type de noyau benzénique. Toutes ces techniques sont relativement valables pour le sérum où les fractions glyco et lipoprotéiques sont en proportion relativement faibles. Elles sont à la rigueur applicables aux protéinuries de taux élevé, mais sont par contre entachées de lourdes erreurs lorsqu'on les applique aux protéinuries de faible taux. La fraction glucidique prend alors une part si importante qu'on est en droit de se demander dans quelles frontières théoriques doit se situer le dosage. Le problème se pose plus particulièrement pour les mucopolysaccharides, très voisins de la fraction glucidique des mucoprotéines.

En pratique, nous avons dans la plupart des cas utilisé deux des quatre techniques décrites ci-dessous. Leurs résultats se sont révélés dans l'ensemble concordants.

### 1° L'anneau nitrique.

Cette méthode sert à la fois de recherche et de dosage : sachant qu'il se forme à la surface de séparation acide nitrique-urine un anneau blanchâtre au bout de 3 mn cela correspond à une concentration minima de l'ordre de 3 g pour mille, on peut par ce moyen à l'aide de dilutions successives connaître le taux de protéines. Il faut opérer en tubes minces, verser un ml d'urine et introduire l'acide nitrique au fond du tube par une pipette, en évitant toute agitation. L'anneau nitrique est apprécié sur fond noir.

Cette méthode fidèle et relativement précise, présente toutefois de graves inconvénients :

a) pour des urines très riches en protéines (plus de 2 g ‰) les dilutions deviennent telles qu'elles enlèvent toute précision à la mesure ;

b) dans les urines très colorées, il devient très difficile d'apprécier l'anneau nitrique ;

c) enfin et surtout, certains médicaments, certains pigments, certains composants minéraux peuvent précipiter au contact de l'acide nitrique et faire croire à la présence de protéines. Les erreurs, pour l'observateur non averti, peuvent alors être considérables.

### 2° La méthode avec l'acide trichloracétique, adaptée au dosage des protéines urinaires (Uriel 387).

On floccule les protéines urinaires par l'acide trichloracétique à 3 % et l'on apprécie l'importance de la floculation au spectrophotomètre à 4500 Å, à partir d'un

témoin fait d'une solution de Lab-Trol convenablement diluée avec du sérum physiologique. On contrôle par un témoin urine + sérum physiologique. Il existe un parfait parallélisme entre le taux protéique et l'absorption exprimée en unités de densité optique, dans les limites de concentrations relativement faibles. Cette méthode relativement précise permet d'apprécier des teneurs en protéines de l'ordre de 1 mg %, la méthode restant valable jusqu'à des concentrations de l'ordre de 20 cg %.

### 3° La méthode du biuret.

Pour les fortes concentrations protéiques, la classique méthode du biuret donne des résultats très satisfaisants si l'on a soin de diluer convenablement les urines.

### 4° Dosage colorimétrique par l'amido-Schwartz 10 B.

Des urines très colorées pourront parfois poser des problèmes, car certains pigments urinaires peuvent gêner l'appréciation de l'anneau nitrique et donner avec l'acide trichloracétique une réaction colorée qui fausse complètement les résultats.

Devant l'importance des erreurs difficilement évitables de l'une quelconque de ces techniques, nous avons parallèlement à la méthode par l'acide trichloracétique dilué, fait pour chaque urine un dosage témoin par l'amido-Schwartz 10 B, inspiré de la technique de FAUVERT et HARTMANN (106) modifié par HEREMANS (1958). Il existe en effet un colorant des protéines, l'amido-Schwartz qui contracte avec elles des liaisons de nature encore mal connue, mais telles que ce colorant reste lié aux protéines lorsqu'on prend la précaution de décolorer avec un mélange acide acétique, eau ou acide acétique, méthanol, eau. Cette technique est d'ailleurs très connue et parfaitement codifiée pour la coloration et la décoloration des électrophorèses sur papier, et on sait qu'après décoloration, l'intensité de la coloration obtenue est pratiquement proportionnelle à la quantité de protéines. Les variations de la capacité de fixation du colorant d'une protéine à l'autre, bien que démontrées, ne sont pas suffisantes pour introduire un coefficient d'erreur qui ferait rejeter la méthode. Sur une bande de papier à électrophorèse (SCHLEICHER et SCHULL, n° 2043 Mgl), on dépose 25 ml d'urines, on sèche à l'étuve ou aux infra-rouges et on colore par l'amido-Schwartz en solution méthanol-eau-acide acétique. On décolore par des bains méthanol-eau-acide acétique et l'on obtient des taches colorées que l'on compare visuellement avec une gamme témoin faite avec des dilutions successives d'un standart type Lab-Trol. On compare ensuite ce résultat avec celui obtenu par l'acide trichloracétique. Ceci à l'avantage d'éviter des erreurs grossières, surtout dans l'appréciation des petites protéinuries. Cette méthode est extrêmement facile à réaliser, ne demande que très peu de temps, et permet de très grandes séries. Elle donne une précision très suffisante, permettant d'apprécier des quantités de protéines de l'ordre de 5 mg/100 ml. Elle n'est pas contre pas utilisable pour des concentrations protéiques au-delà de 50 cg/100 ml. Il est nécessaire alors de procéder à des dilutions ou de recourir à la méthode du biuret qui donne toujours d'excellents résultats dans ces cas. Les résultats du dosage colorimétrique par l'amido-Schwartz ont été comparés à ceux de l'acide sulfosalicylique par POORTMANS (1962-298). Pour les protéinuries de faible taux, riches en glycoprotéines, la première méthode permet d'éviter les erreurs par défaut de la deuxième.

\* Amido-Schwartz 12,5 g, acide acétique pur 100 ml, méthanol 900 ml.

\*\* Acide acétique 60 ml, méthanol ERK 350 ml, méthanol « technique » 350 ml, eau distillée Q.S.P. 1 litre.

## B. — Recueil et concentration des urines.

Suivant les cas on étudiera un échantillon urinaire prélevé sur la totalité des urines de 24 heures ou prélevé sur les urines émises par un sujet au repos ou en activité. La quantité d'urine nécessaire va dépendre essentiellement de la quantité de protéines qu'elle contient. Le volume optimum est celui qui permet de travailler sur des concentrations protéiques égales ou supérieures à 3 g/100 ml. Seule cette concentration pourra permettre de faire des comparaisons et donc d'apprécier approximativement les rapports entre les taux urinaires et sériques des différentes protéines rencontrées.

Si l'on part d'une urine qui contient 1 cg % de protéines, il faudra concentrer environ 300 fois cette urine. Comme il faut à peu près 1 à 2 ml de concentrat pour pouvoir travailler correctement, il faudra donc 300 ml d'urine environ. Si la concentration au départ est moindre, 0,1 cg par exemple, il en faudra 10 fois plus ; on se heurte à ce moment-là à des difficultés de recueil, de prix de revient et de concentration qui font que souvent dans ces cas nous avons malheureusement été obligés de travailler à des taux inférieurs à 3 g %, parfois même au-dessous de 1 g %. Nous verrons plus loin les précautions que cela nous a imposé dans l'interprétation des tracés. Inversement, il est bien évident que pour des concentrations protéiques urinaires importantes, les quantités d'urine nécessaires sont bien moindres.

Les urines recueillies sont conservées à + 4 °C jusqu'à utilisation. Dès qu'elles arrivent au laboratoire, après un délai qui n'excède pas 12 heures, elles sont filtrées, parfois centrifugées si cela est nécessaire, et toujours additionnées d'azide de sodium à des concentrations de l'ordre de 1/10 000. L'azide de sodium est un poison enzymatique extrêmement puissant qui présente l'inconvénient d'interdire la mise en évidence de certaines protéines comme la cêruléoplasmine, car il empêche toute réaction de type enzymatique. Mais il présente par ailleurs l'énorme avantage d'être d'un emploi facile et sûr. Nous avons pu par ce moyen conserver très longtemps des urines sans qu'aucune dénaturation puisse être détectée dans les limites de sensibilité de nos techniques électrophorétiques. Il est recommandé, en particulier en cas d'infection urinaire, de mettre l'azide de sodium directement dans le bocal qui recueille les urines de 24 heures. Bien qu'aucune modification des résultats n'ait été notée chez dix malades pour lesquels les examens ont été pratiqués sur des urines recueillies successivement avec et sans cette précaution, nous estimons qu'elle supprime une éventuelle cause d'erreur et mérite d'être adoptée systématiquement pour les urines infectées.

L'activité protéolytique des urines est bien connue dans les syndromes néphrotiques (YATZIDIS et RICHET 409). Elle semble s'exercer in-vitro sur le fibrinogène et la proaccéléline, mais non sur les fractions que nous utilisons comme repères. Une ligne de « fibrinolyse » dans la région  $\beta_1$ - $\beta_2$  apparaît sur l'immuno-électrophorèse chez certaines malades en période menstruelle. Nous ne l'avons pratiquement jamais observée dans le cadre des syndromes néphrotiques. Les auteurs ayant fait des études analogues sur les protéines urinaires utilisent soit l'azide de sodium (SQUIRE et SOOTHILL 353), soit un cristal de Thymol (de VAUX SAINT-CYR 394), soit 10 ml de nitrate phénylmercureux à 1/1 500 (BERGGARD 16).

La concentration elle-même a été réalisée par dialyse contre polyvinylpyrrolidone. L'urine à concentrer est placée dans un boyau cellulosique noué à ses deux extrémités. Ce boyau est recouvert de poudre sèche de P.V.P. qui pompe littéralement l'eau contenue dans les urines en évitant la surconcentration saline à l'intérieur du boyau, inconvénient majeur de la concentration sous vide. Il suffit ensuite de redialyser contre du sérum physiologique l'urine complètement déshydratée pour la rehydrater à la concentration voulue. Il n'y a pratiquement aucune perte protéique, et si l'on a la précaution d'opérer à la température de 2 à 4 °C, aucune dénaturation. Il est nécessaire

\* Membranes cellulosiques NOJAX 30 des Etablissements SOPHYC.

cependant de procéder à des dialyses fréquentes et prolongées pour éliminer les sels en excès qui gêneraient la migration. La technique ainsi décrite présente toutefois un inconvénient important : la dispersion considérable de la taille des molécules de P.V.P. est telle que pour les très fortes concentrations, il y a passage des petites molécules de P.V.P. à travers la membrane cellulosique, ce qui présente le double désavantage de limiter la concentration et de provoquer un début de dénaturation protéique. Aussi depuis un an environ, utilisons-nous du *polyéthylène-glycolle*<sup>\*</sup>, d'un poids moléculaire moyen de 25 000. Ce dernier composé nous donne entièrement satisfaction, d'autant plus qu'il est beaucoup moins coûteux que le P.V.P.

Pour vérifier l'absence de perte ou de dénaturation protéique au cours de la concentration, nous avons plusieurs fois effectué l'expérience qui consiste à diluer mille fois un sérum et à le reconcentrer jusqu'au taux protéique initial. Dans les limites de sensibilité de nos techniques, aucune différence n'était décelable entre le sérum traité ou non traité de cette façon (cf. : planche 2).

Seule la technique de dosage immunochimique de Soothill (351) a l'énorme avantage d'éviter une concentration préalable des urines. Tous les autres auteurs ont dû recourir à cette concentration. Ch. de VAUX SAINT CYR et BURTIN (394) ont essayé et abandonné la dialyse contre Carbowax puis l'évaporation des urines sous vide à 37 °C par l'évaporateur rotatif d'Eral pour adopter l'ultrafiltration sur bougies de chamberland L3 recouvertes d'une couche de parlodion, suivie de dialyse contre l'eau déminéralisée puis contre la solution physiologique tamponnée. BERGGARD (16) utilise une méthode d'ultra-filtration à basse pression décrite par EVERALL et WRIGHT (1958-100), avec plusieurs dialyses contre tampon barbiturate HCl. Les concentrats sont ensuite lyophilisés à — 16 °C. Le rendement de cette technique est excellent, de 88 à 94 % pour une concentration de 1 000 à 1 volume. La membrane utilisée est imperméable à l'insuline et retient donc toutes les petites protéines, en particulier l'orosomucoïde.

## C. — Techniques électrophorétiques de base.

### 1° L'électrophorèse sur support papier. (GROULADE 151b)

C'est une technique peu sélective, mais qui demeure indispensable pour avoir une première approximation quantitative des différentes fractions protéiques. Elle n'est pas sans inconvénients : en effet, à l'action du champ électrique s'opposent des courants d'électro-endosmose à direction inverse, qui perturbent considérablement la migration protéique, ainsi que des phénomènes d'évaporation.

Il est impossible d'obtenir des bandes de papier qui soient rigoureusement les mêmes, de par la nature même du papier. Même si on disposait d'un matériel suffisamment perfectionné, qui élimine parfaitement les influences extérieures, il ne serait pas possible, d'une expérience à l'autre, d'obtenir exactement les mêmes résultats. Néanmoins, la technique sur support papier donne une approximation très suffisante pour la plupart des cas envisagés. Elle peut être considérée à l'heure actuelle, comme la technique d'écran, méthode courante d'investigation clinique. Par ailleurs, elle est indispensable pour l'explication des résultats obtenus par les autres techniques.

### 2° L'électrophorèse en gel d'amidon.

La deuxième technique d'électrophorèse de zone que nous avons utilisée est la technique d'électrophorèse en gel d'amidon. Le support utilisé cette fois-ci est

\* Ce produit nous est fourni par les Etablissements FORAY-MEISCHENMAUSER qui l'importent d'Autriche.

constitué par un gel fabriqué à partir d'un amidon partiellement hydrolysé. Si l'encombrement de la molécule protéique ne jouait qu'un rôle restreint, par rapport à sa charge électrique, dans l'électrophorèse sur papier, il devient au contraire un facteur que l'on ne peut plus négliger dans la technique en gel d'amidon que l'on doit à SMITHIES (346). En effet, les mailles de l'amidon, très fines, se conduisent comme un ultra-filtre, superposant ainsi aux critères de séparation purement électrique, un autre critère faisant intervenir, de façon très importante, le poids moléculaire, et surtout l'encombrement stérique de la molécule. La finesse de ces mailles freine les grosses molécules protéiques, laissant au contraire librement passer les petites molécules. Ainsi migreront très en avant les molécules de faible poids moléculaire, resteront au contraire près de la fente le dépôt des molécules de gros poids moléculaire, à charge électrique égale. Enfin, ne pourront pas migrer les très grosses molécules protéiques, qui resteront dans la fente elle-même, quelle que soit leur charge.

Nous utilisons, pour la fabrication de ces gels, la technique de Smithies, modifiée par FINE (114). Nous nous servons de l'amidon préparé industriellement par le Connaught Medical Research Laboratory de Toronto. Sur chaque lot, en effet, on trouve indiquée la quantité d'amidon à utiliser pour 100 cc de tampon, tampon dont la composition a été étudiée en fonction du degré d'hydrolyse de chaque lot. Après pesée de la quantité indiquée (13 g pour cent environ) et après confection de la quantité voulue de tampons (acide borique - Na OH), on mélange à froid en agitant vigoureusement dans un ballon en pyrex, à fond rond. On chauffe ensuite directement à la flamme d'un bec Bunsen sans jamais cesser d'agiter. Au bout de quelques minutes, la solution blanchâtre d'amidon s'est épaissie pour devenir adhérente aux parois du ballon, puis cette pâte va se reliquéfier et devenir transparente. Des bulles de plus en plus grosses vont se former au fond du ballon. On peut alors arrêter la cuisson ; on fait le vide dans le ballon pour dégazéifier le gel liquide. Il suffira ensuite de couler le gel dans des cuves préparées à cet effet et de laisser refroidir. Au bout de deux heures environ, le gel coulé se refroidit et doit présenter alors une masse homogène opalescente, légèrement rénitente au doigt. À l'aide d'un emporte-pièce on découpe alors une fente dans le gel, fente dans laquelle on inclut le liquide à analyser. Suivant la quantité de liquide dont nous disposons, nous pratiquons cette inclusion soit par la technique de SMITHIES qui consiste à amalgamer le liquide à analyser avec de l'amidon pour former une pâte épaisse dont on remplit la fente, soit par la technique décrite par FINE, technique qui a l'avantage d'être plus sélective que la première, mais qui nécessite une quantité plus considérable de liquide : elle nécessite la préparation d'une solution d'amidon soluble et de tampons, qui, après chauffage, est mélangée au liquide à analyser : ce mélange, en refroidissant, se prend en gel dans la fente.

Les cuves que nous avons utilisées ont été soit les cuves décrites par FINE, soit des cuves à pont de conception originale décrites par MANUEL (248).

La cuve en plastique ainsi préparée est déposée soit dans un bac à électrophorèse, type Elphor et Jouan, soit directement dans des cuves en matière plastique à deux compartiments à très grande capacité en tampon.

On fait migrer 16 à 20 heures dans un champ électrique correspondant à une différence de potentiel aux bornes du générateur de 120 à 220 volts, suivant la résistance des gels obtenus et la forme de la cuve utilisée, soit 4 volts/cm environ. La migration terminée, le gel est démoulé, fixé dans une solution d'acide acétique à 5 pour mille. Le gel est ensuite découpé en deux tranches de 3 mm d'épaisseur, à l'aide d'une glissière en matière plastique. On colore ensuite la tranche inférieure. Les colorants employés sont de trois sortes :

— l'Amido-Schwartz 10 B, en solution saturée dans une solution acide acétique-acétate ;

— l'azocarmin saturé dans un même tampon ;

— l'Amido-Schwartz dans une solution alcoolique de méthanol et d'acide acétique.

La coloration à l'Amido-Schwartz est plus intense, plus stable, et surtout résistante à une fixation à l'alcool. Mais si la coloration ne dure que un quart d'heure, la décoloration du fond dure en moyenne huit jours. L'azocarmin, s'il est moins fidèle, est en revanche le colorant de choix lorsqu'on veut avoir un résultat rapide. En effet, on peut obtenir une excellente décoloration en 24 heures. Une fois décolorés, les gels sont photographiés.

### 3° L'immuno-électrophorèse.

La troisième technique que nous avons utilisée est la technique de l'immuno-électrophorèse. Due à GRABAR et WILLIAMS (38), elle consiste essentiellement en une caractérisation immunologique des différents composants protéiniques préalablement dissociés par une électrophorèse simple en gélose.

L'électrophorèse en gélose va permettre en effet de préparer les protéines en cinq fractions : albumine, alpha 1 globulines, alpha 2 globulines, bêta globulines et gamma globulines, fractions correspondant à peu près exactement à celles trouvées par l'électrophorèse sur support papier.

Cette migration, une fois effectuée, on dispose dans des rigoles creusées à cet effet dans la gélose, parallèlement à l'axe de la migration, un sérum, généralement équin, immunisé contre du sérum humain. Ce sérum contiendra donc des anticorps anti-protéines humaines, chaque anticorps étant spécifique d'une protéine humaine qui se conduit comme antigène. Nous utilisons les immun-sérums de cheval n° 223 et 306 de l'Institut Pasteur, mélangés extemporainement à part égale et utilisés après centrifugation.

Il va se produire à l'intérieur de la gélose une double diffusion. Une diffusion excentrique des fractions protéiques isolées par la migration électrophorétique et une diffusion de l'immun-sérum équin à travers la gélose, perpendiculairement aux gouttières. Lorsque les deux diffusions vont se rencontrer, chaque anticorps va réagir avec l'antigène correspondant et provoquer une précipitation antigène-anticorps. Les lignes courbes de précipitation vont donc permettre de caractériser à l'intérieur des fractions précédemment isolées par simple migration électrophorétique, des sous-fractions, mettant en évidence l'hétérogénéité immunologique de ces fractions. Les modalités techniques nous sont particulières : nous utilisons une méthode dérivée de celle de SCHEIDEGGER. Notre longueur de migration totale et néanmoins plus importante et l'utilisation de plaques de  $22 \times 10$  cm nous permet de faire 14 immuno-électrophorèses en série ; ce qui, outre l'avantage de la rapidité, permet l'étude comparative des diverses fractions par rapport aux différents échantillons. Depuis un an nous avons modifié notre technique d'immuno-électrophorèse en utilisant un tampon veronal-acétate (tampon de MIKAELIS),  $\text{pH} = 8,6$ , qui permet une bien meilleure différenciation des lignes alpha 1 et alpha 2 globulines. Nous avons par ailleurs augmenté légèrement la longueur de migration, les plaques que nous utilisons actuellement ont pour dimensions :  $25 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ .

Toutes ces techniques ont un même inconvénient. On ne peut pas suivre la migration protéique, les protéines étant incolores. Or, pour le gel d'amidon en particulier, il est très utile d'avoir parfois des migrations plus courtes pour mettre en évidence des fractions pré-albuminiques, ou d'avoir des migrations plus longues pour, au contraire, séparer parfaitement les fractions globuliniques. De même pour l'immuno-électrophorèse, il est très utile de pouvoir marquer les protéines par un colorant qui ne les dénature pas. Nous avons utilisé dans ce but le bleu chichago qui marque électivement l'albumine sans la dénaturer et surtout sans gêner en aucune façon la fixation ultérieure de l'Amido-Schwartz. C'est une méthode de marquage de choix pour l'albumine qui nous permet ainsi de suivre parfaitement nos migrations.

## CHAPITRE II

### LES MÉTHODES COMPLÉMENTAIRES

Pour approfondir l'étude de certaines protéinuries d'aspect inhabituel, nous avons utilisé quelques méthodes qui nous ont permis, dans la mesure où nous avons pour l'instant fait surtout une étude systématique de première approche, de commencer à résoudre certains problèmes que nous nous proposons d'ailleurs d'aborder plus en détail dans des travaux ultérieurs.

#### A. — Méthodes permettant d'étudier les corrélations entre les procédés électrophorétiques utilisés.

##### 1° *L'électrophorèse bidimensionnelle.*

Ce procédé imaginé par POULIK et SMITHIES (381 382) a été modifié par FINE (113-38 bis). Il consiste à faire une électrophorèse sur papier imbibé de tampon véronal, avec migration de 6 heures sous une différence de potentiel de 170 volts, dans une cuve de GROULADE (151 bis), puis à découper le papier en 20 bandes de 0,75 cm, à éluer chaque bande à la seringue, puis à faire migrer parallèlement pendant 3 heures en gélose chacune des 20 fractions obtenues. On est ainsi en présence de 16 à 18 fractions utilisables ; chacune d'entre elles est ensuite étudiée en immuno-électrophorèse et gel d'amidon selon les techniques habituelles précédemment décrites.

Il est alors très facile de comparer les mobilités en amidon et en immuno-électrophorèse des composants protéiques obtenus, avec celles d'un sérum témoin.

##### 2° *L'électrophorèse séparative sur Pevikon C 870.*

Il s'agit d'une électrophorèse séparative sur support inerte selon la technique décrite par BOCCI (1963-37) et légèrement modifiée : nous utilisons des cuves à pont

dérivées de celles décrites pour le gel d'amidon et munies d'une circulation d'eau réfrigérée à 4 °C. Les diverses fractions protéiques sont bien repérables sur le fond blanc du gel et peuvent être éluées par filtration et lavage. Le rendement est de l'ordre de 80 à 90 %. On élue ainsi des fractions pratiquement pures d'albumine, de  $\gamma$  globulines, et des fractions très riches en  $\alpha$  1,  $\alpha$  2 et  $\beta$  globulines. Il suffit ensuite d'étudier séparément ces fractions par d'autres techniques pour obtenir les corrélations désirées.

### 3° La gel filtration sur Séphadex G 200.

Cette technique, conforme à celle décrite par FLODIN et KILLANDER (1962-120) n'a été appliquée qu'à un très petit nombre de protéinuries. Nous plaçons, à l'aide d'un tube capillaire, 4 à 5 ml de solution ajoutés de 10 % de glucose, dans des colonnes de 1 x 40 cm, 2 x 80 cm, ou 2 x 180 cm, équilibrées en tampon tris (trisméthylaminométhane 0,1 M ; ClNa 0,2 M amené à pH 8 par la quantité nécessaire de HCl). Les fractions éluées sont de 5 ml, le débit de 4 à 8 ml à l'heure, l'éluat est analysé à 2540 Å au moyen de l'enregistreur UVICORD-LKB (Uppsala-Suède). Plusieurs auteurs utilisent actuellement cette technique pour l'étude des protéinuries, d'autres préfèrent la chromatographie sur D.E.A.E. cellulose.

## B. — Méthodes permettant de déterminer la nature de certaines protéines.

Ces méthodes sont essentiellement immunologiques et font appel à des techniques pour la plupart bien codifiées, aussi ne ferons-nous que les citer.

### 1° Utilisation d'immunsérums spécifiques.

Il s'agit d'immunsérums de lapins auxquels on injecte des solutions de protéines pures. Ces sérums sont ensuite réabsorbés (351). Nous devons la plupart d'entre eux à l'obligeance du docteur SOOTHILL de Birmingham.

### 2° Emploi de sérum anti-protéinurie physiologique.

Un pool d'urines normales est concentré selon notre technique et sert à l'immunisation de lapins selon la méthode décrite dans la thèse de BETUEL (23). Des lapins de 2 à 3 kg sont injectés par voie intra-péritonéale avec un mélange de 3 parties d'alginate de Na (à 4 %) et d'une partie de Cl<sub>2</sub>Ca (1 %). Puis on introduit par la même voie, 1 ml de concentrat d'urine, l'alginate jouant le rôle d'adjuvant. Après 3 semaines, on injecte 0,5 ml de solution par voie intra-péritonéale, le lendemain et le jour suivant on injecte par voie intraveineuse 0,5 ml de solution concentrée d'urines diluées dans 0,5 ml de sérum physiologique. Quinze jours plus tard le sang du lapin est recueilli par ponction cardiaque sans sacrifier l'animal, et additionné d'azohydrate de Na à 1 %.

3° *Epuisement d'immunsérum par les liquides étudiés et*

4° *Epuisement d'immunsérum standard par des fractions protéiques pratiquement pures.*

Pour la sidérophiline nous avons utilisé des protéinuries de syndrome néphrotique, traitées sur électrophorèse séparative par Pevikon et purifiées par gel filtration sur sephadex G 200. Pour les  $\beta$  2 A nous avons utilisé des immun-sérums standart épuisés par des sérums de malades ayant une absence congénitale de  $\beta$  2 A globulines.

### CHAPITRE III

## PRINCIPES D'INTERPRÉTATION DES TRACÉS ÉLECTROPHORÉTIQUES

#### A. — **Interprétation et corrélations actuellement connues des diverses méthodes électrophorétiques utilisées dans le cadre du sérum humain normal.**

Chaque fois que nous l'avons pu, nous avons étudié les tracés électrophorétiques urinaires en comparaison avec les tracés sériques du même malade, urine et sérum étant traités selon des conditions techniques strictement identiques (migration sur la même plaque d'électrophorèse).

*La nomenclature* utilisée est celle de GRABAR (142) pour l'immunoélectrophorèse, celle de SMITHIES (346-348) pour l'électrophorèse en gel d'amidon.

Le tableau 1 donne la liste des abréviations que nous avons adoptées et la liste des principaux synonymes rencontrés dans la littérature.

Le tableau 2 indique les corrélations actuellement connues entre nos 3 techniques d'électrophorèse et quelques autres moyens d'étude des protéines du sérum.

La figure 1 illustre ces corrélations dans le cas d'un sérum humain normal étudié par nos trois techniques de base.

TABEAU 1 : Abréviations et synonymes des protéines étudiées par nos techniques.

TABEAU 2 : Identification des fractions protéiques pour un sérum humain normal, selon nos 3 techniques.

FIGURE 1 : Aspect du sérum humain normal en gélose, immuno-électrophorèse et gel d'amidon (Cf. tableau 2).

---

#### LEGENDE DU TABLEAU 2

Ces tableaux sont strictement limités aux fractions qui peuvent être identifiées par nos techniques. Il est donc incomplet.

La plupart des références concernant le poids moléculaire, la constante de sédimentation ( $S_{20}^w$ ), le point isoélectrique et les taux dans le sérum normal sont tirées de PUTNAM (302<sup>b</sup>). Nous avons en outre fait appel aux travaux classiques de SCHMID (328), de POLONOVSKI, de JAYLE (178), de HIRSCHFIELD (171), de SCHULTZE (329<sup>b</sup>). Nous empruntons enfin quelques références à MORETTI (267) et à FILITTI-WURMSER (111). Lorsque certaines divergences existaient entre les travaux consultés, nous avons fait figurer les chiffres extrêmes.

Ce tableau appelle certaines remarques :

1. La Préalbumine rapide décrite dans certaines protéinuries n'a pas été identifiée comme étant la préalbumine rapide du sérum (MANUEL - 248).
2. Un grand nombre de lignes  $\alpha_2$  ne sont pas révélées par nos antisérums. HIRSCHFIELD distingue 13 lignes  $\alpha_2$  alors que nous n'en différencions que 7.
3. La  $\beta_2X$  ou  $\beta_2\beta$  (BERGGARD - 16) n'est pas non plus révélée.
4. La protéine C ou  $\gamma x$  est très rarement visible dans le sérum, nous ne l'avons pas rencontrée dans les urines.
5. La  $\beta_1E$  ou 4<sup>e</sup> fraction du complément  $C'^4$  (MULLER-EBERHARD) n'apparaît pas avec nos antisérums.
6. La nomenclature des immunoglobulines qui tend à prévaloir aujourd'hui est la suivante : IgA, IgG et IgM. La quatrième immunoglobuline IgD (FAHEY, ROWE 318<sup>b</sup>), n'a pas été considérée dans ce travail car elle n'est pas révélée par nos antisérums.

N.B. — Certains des taux sériques sont exprimés en pourcentages ; d'autres, qui ont fait l'objet d'une mesure directe, sont indiqués en grammes par litre de sérum.

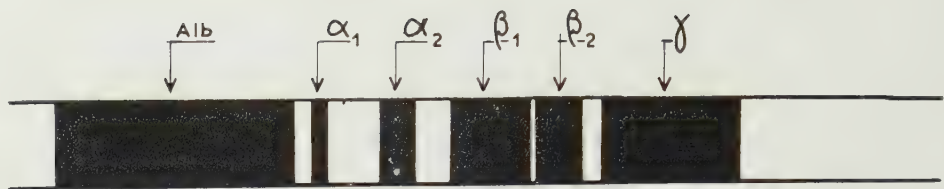
TABLEAU I  
ABRÉVIATIONS ET SYNONYMES DES PROTÉINES  
ÉTUDIÉES PAR NOS TECHNIQUES

| Nomenclature adoptée         | Abréviation                    | Principaux synonymes employés dans les travaux consultés.                                                                                                    |
|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Préalbumine rapide           | Pré Alb. rapide                | Tryptophane riche préalbumine, préalbumine $\rho$ , $\rho$ protéine riche en tryptophane.                                                                    |
| Séromucoïde $\alpha_1$       | SM $\alpha_1$                  | Oromucoïde, orosomucoïde, séromucoïde acide, $\alpha_1$ glycoprotéine acide, séromucoïde $\alpha_1$ perchlorosoluble acide de SCHMID.                        |
| 3-5 $\alpha_1$ glycoprotéine | 3-5 $\alpha_1$ glycoP.         | $\alpha_1$ glycoprotéine 3-5 de SCHULTZE, $\alpha_1$ principale, trypsin inhibitor glycoprotein, anti-trypsine glycoprotéine, $\alpha_1$ A ?                 |
| $\alpha_1$ lipoprotéine      | $\alpha_1$ lp                  |                                                                                                                                                              |
| Gc globulines                | Gc                             | Group specific component (Gc 1-1, Gc 2-1, Gc 2-2) de HIRSCHFELD.                                                                                             |
| Haptoglobine monomère        | Hp 1-1                         | Haytoglobine type I de JAYLE, séromucoïde $\alpha_2$ léger.                                                                                                  |
| Haptoglobine polymère        | Hp-p                           | Haptoglobine type II de JAYLE, Hp 2-1 et Hp 2-2.                                                                                                             |
| $\alpha_2$ macroglobuline    | $\alpha_2$ M                   | Séromucoïde $\alpha_2$ lourd, $\alpha_2$ glycoprotéine (SOOTHILL).                                                                                           |
| $\alpha_2$ légères de SCHMID | Ba $\alpha_2$<br>Zn $\alpha_2$ | $\alpha_2$ Ba glycoprotéines, $\alpha_2$ Zn glycoprotéine.                                                                                                   |
| Céruлоplasmine               |                                | $\alpha_2$ globulin IV (HIRSCHFIELD).                                                                                                                        |
| Sidérophiline                | $\beta$ sid.                   | $\beta$ siderophile, $\beta$ transferrine.                                                                                                                   |
| Cytochromophiline            | $\beta_1$ B                    | Hémopexine, $\beta_1$ X (BIZERTE), hemoglobin binding $\beta_1$ globulin (HIRSCHFIELD).                                                                      |
| $\beta_1$ A                  | $\beta_1$ A                    | Séromucoïde $\beta_1$ de BIZERTE, « complément » (représente une forme du C <sub>3</sub> dans le sérum vieilli, apparaît en $\beta_1$ C sur le sérum frais). |
| $\beta_2$ A globuline        | $\beta_2$ A                    | $\gamma_1$ , $\gamma_1$ A, Ig A, $\gamma_{7s}$ .                                                                                                             |
| $\beta_2$ M globuline        | $\beta_2$ M                    | $\beta_2$ macroglobuline, $\gamma_M$ , $\gamma_{1M}$ , Ig M, $\gamma_{18s}$ .                                                                                |
| Gamma globulines             | $\gamma$                       | $\gamma$ normales, $\gamma_2$ , $\gamma_{7s}$ , Ig G.                                                                                                        |

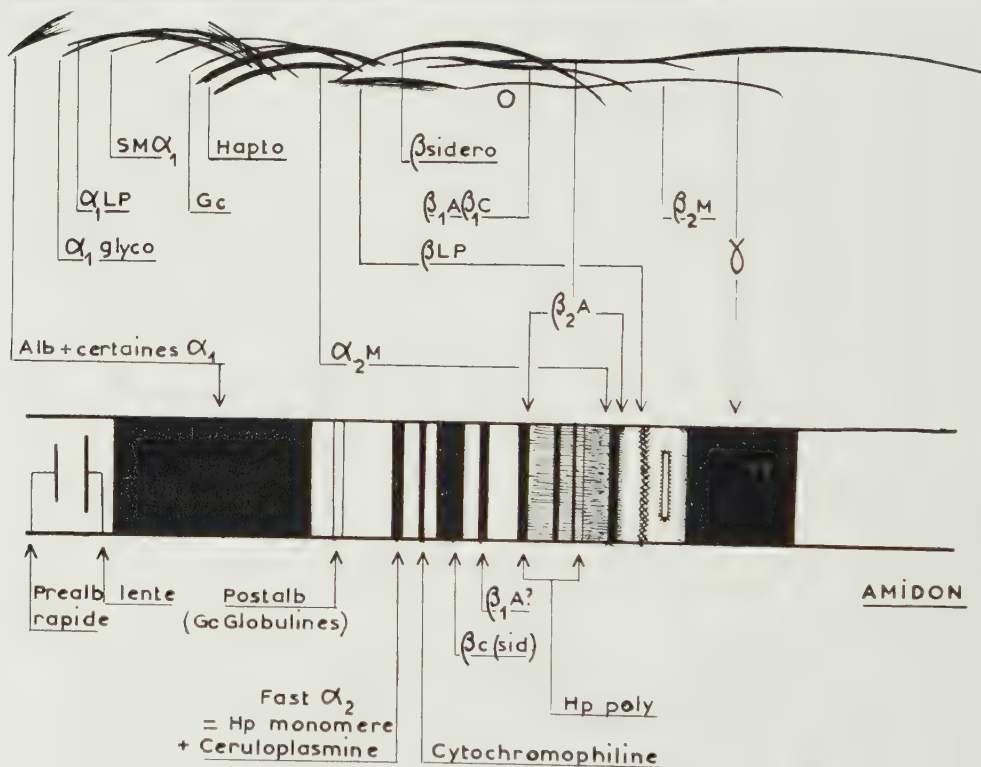
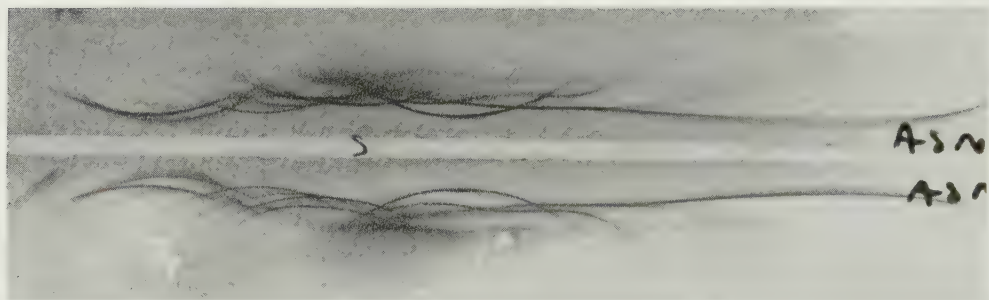
N.B. — Pour les tableaux 1 et 2, l'ordre des fractions correspond à l'ordre des mobilités décroissantes en gélose avec le tampon que nous utilisons.

TABLEAU 2

| Noms                             | Papier         | Immuno                                 | Amidon                          | Poids mol.        | S <sub>20</sub> w | Point isoélectrique | Taux dans le sérum normal |
|----------------------------------|----------------|----------------------------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------------|
| Pré-albumine                     | Préalb.        | ρ                                      | Pré alb. rapide                 | 61 000            | 4,1 à 4,2         |                     | 0,1 à 0,5 ‰               |
| Albumine                         | Alb.           | Alb.                                   | Albumine                        | 65 à 77 000       | 4,6               | 4,7                 | 55 à 60 ‰                 |
| SM α <sub>1</sub>                |                | SMα <sub>1</sub>                       | Pré alb. lente                  | 41 à 45 000       | 3,11              | 1,8 à 2,7           | 0,75 g/100                |
| α <sub>1</sub> 3-5 glycoprotéine |                | α <sub>1</sub>                         | albumine                        | 54 000            | 3,41              |                     | 0,30 g/100                |
| α <sub>1</sub> lipoprotéine      | α <sub>1</sub> | α <sub>1</sub> lp                      | ?                               | 75 à 435 000      | 4,11 à 5,5        |                     | 3,8 ‰                     |
| α <sub>2</sub> légères de SCHMID |                | Ba α <sub>2</sub><br>Zn α <sub>2</sub> | ?                               | 40 000            | 2,6               |                     |                           |
|                                  |                |                                        | ?                               | 41 000            | 3,2               |                     |                           |
| Gc globulines                    |                | α <sub>2</sub>                         | Post albumine                   | 40 à 50 000       |                   |                     |                           |
| Céruleoplasmine                  |                | α <sub>2</sub>                         | Prefast α <sub>2</sub>          | 151 000           | 7,1               | 4,4                 | 0,30 g/100                |
| α <sub>2</sub> macroglobuline    | α <sub>2</sub> | α <sub>2</sub> M                       | slow α <sub>2</sub>             | 820 à 950 000     | 19,6              | 5,4                 | 2,4 g/100                 |
| Haptoglobine Hp 1-1              |                | hapto                                  | fast α <sub>2</sub>             | 85 000            | 4                 | 4,1                 | 0,9 à 1,4 g/100           |
| Haptoglobine Hp poly.            |                | hapto                                  | zone inter α-β                  | 170 000           | 6,7               |                     |                           |
| β ou α <sub>2</sub> lipoprotéine |                |                                        | zone β lp                       | 130 0 à 3 450 000 | 2,9 à 12          |                     | 4 à 14 ‰                  |
| Sidérophiline                    | β <sub>1</sub> | β <sub>1</sub> sidérophiline           | zone β c                        | 88 000 (?)        | 5,0 à 6,1         | 5,9                 | 2,5 à 3,5 g/100           |
| Cytochromophiline                |                | β <sub>1</sub> B                       | entre βc et fast α <sub>2</sub> |                   |                   |                     |                           |
| Complément C <sub>3</sub>        |                | β <sub>1</sub> A et β <sub>1</sub> C   | en arrière de βc                |                   |                   |                     |                           |
| β <sub>2</sub> A                 | β <sub>2</sub> | β <sub>2</sub> A                       | zone β <sub>2</sub> A           | 160 000           | 7                 |                     | 1 g/100                   |
| β <sub>2</sub> M                 |                | β <sub>2</sub> M                       | o                               | 750 à 1000 000    | 19 à 20           |                     | 0,75 g/100                |
| γ                                | γ              | γ                                      | γ normales et rapides           | 160 à 170 000     | 6,9 à 7           | 7,3                 | 12 à 15 g/100             |



GÉLOSE



AMIDON

Figure 1. — Aspect du sérum humain normal en gélose, immuno-électrophorèse et gel d'amidon. (Cf. tableau 2)

## B. — Principes d'identification des protéines dans l'urine.

Seule la technique de dosage immunochimique de chaque fraction protéique à l'aide d'une série d'anti-sérums spécifiques permet une identification précise et directe des protéines de l'urine. Cette méthode elle-même n'est valable que dans les limites du nombre et de la spécificité des anti-sérums dont on dispose. Toute autre méthode d'étude des protéines, prise isolément, ne permet pas d'identifier avec une certitude absolue chacune des fractions. Les électrophorèses elles-mêmes n'échappent pas à cette critique, et c'est pour pallier à cet inconvénient que nous avons d'une part toujours *utilisé simultanément les trois techniques d'électrophorèse décrites ci-dessus*, d'autre part *comparé systématiquement les électrophorèses de l'urine à celles du sérum du même malade, obtenues dans des conditions techniques strictement identiques* (migration sur la même plaque). Nous avons illustré, dans les limites de nos connaissances actuelles, les corrélations qui peuvent être établies pour un sérum humain normal entre les tracés obtenus sur papier, en gel d'amidon et en immuno-électrophorèse. Il nous faut maintenant, à l'aide de quelques exemples, montrer l'intérêt que l'on a à comparer sérum et urine et indiquer dans quelles limites de concentrations les interprétations restent valables.

La comparaison des trois tracés du sérum et de l'urine permet en général une identification à peu près sûre de la fraction considérée. Un cas particulier est celui de l'immuno-électrophorèse. En effet, l'apparition d'un arc de précipitation suppose l'existence d'une identité ou d'une similitude antigénique entre les protéines urinaires et celles du sérum. Ainsi lorsqu'un tracé urinaire apparaît très chargé en gel d'amidon, et réduit à de très rares lignes en immuno-électrophorèse, on est en droit de penser qu'une partie des protéines urinaires n'est pas révélée par l'anti-sérum humain normal. Par ailleurs, l'immuno-électrophorèse introduit un facteur morphologique dont il sera toujours tenu compte dans l'interprétation : c'est l'éloignement de la ligne considérée par rapport à l'axe de migration. *Cet éloignement est grossièrement proportionnel au coefficient de diffusion en gélose donc au poids moléculaire de la fraction étudiée.* Ainsi l'apparition de « lignes extérieures » en immuno-électrophorèse, semble correspondre à l'existence de protéines de poids moléculaire plus faible que celui de la fraction

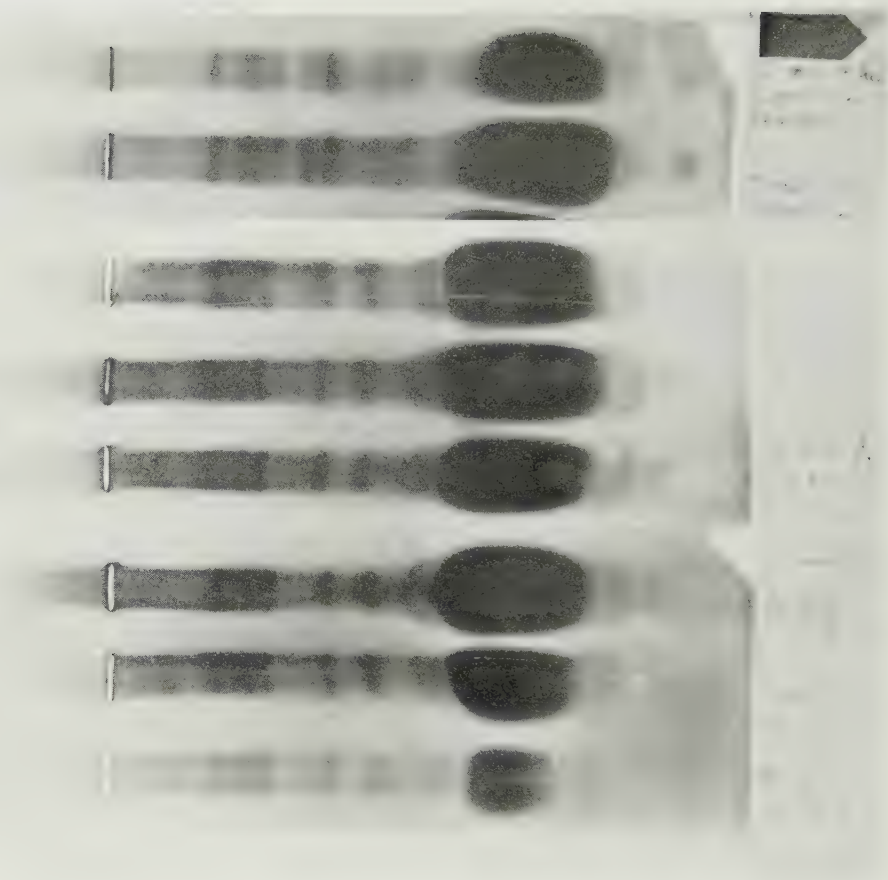


Figure 2. — Rôle de la dilution sur l'aspect d'un sérum humain normal en gel d'amidon.

En haut : deux sérums dilués 1 000 fois et reconcentrés selon la technique utilisée pour les urines.

En bas : aspect d'un sérum humain normal contenant 72 g  $\text{g}/100$  de protéines et étudié à des dilutions successives correspondant à des taux protéiques étagés de 10 en 10 g  $\text{g}/100$ .

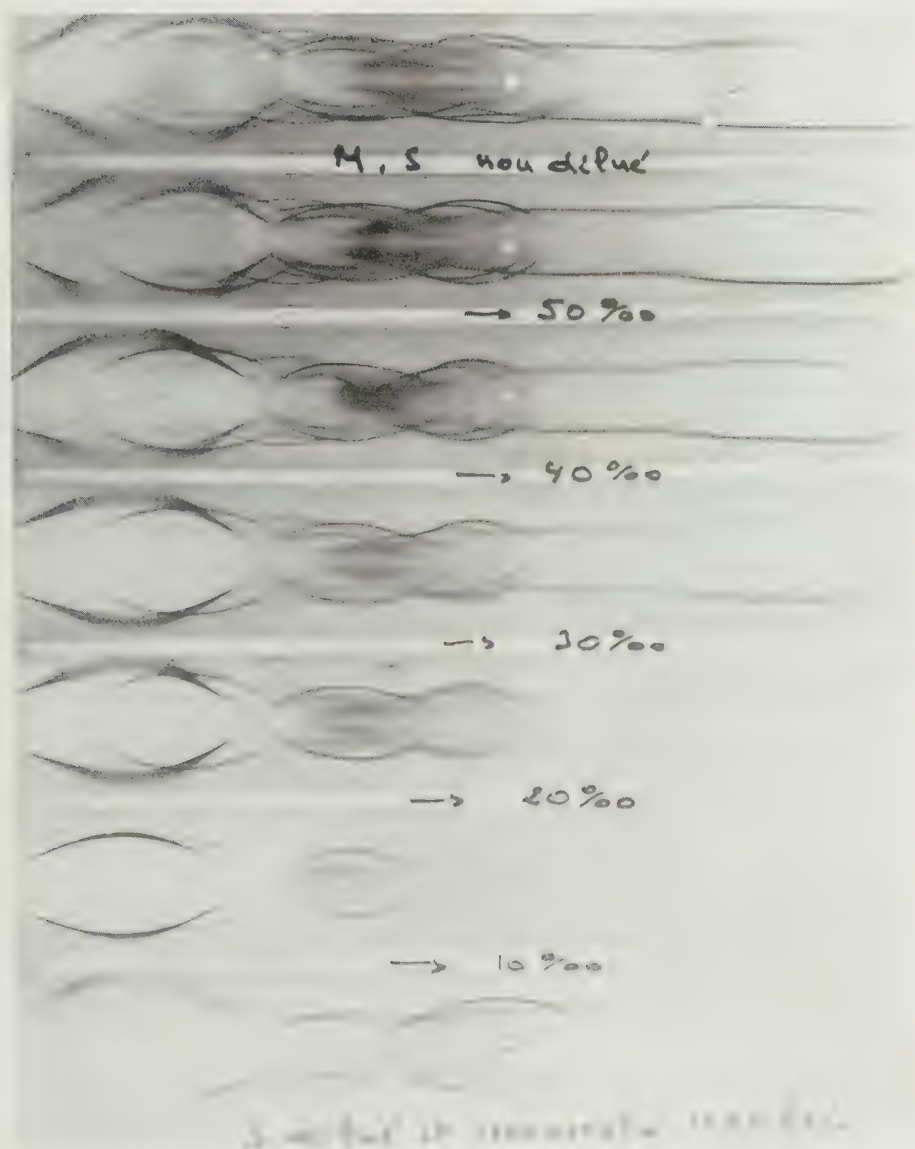


Figure 3. — Rôle de la dilution sur l'aspect d'un sérum normal en immuno-électrophorèse.

En haut : sérum normal.

De haut en bas : dilutions successives.

A l'extrémité inférieure : sérum reconcentré à 30 g % environ.

de même mobilité existant dans le sérum. En revanche, ce facteur de diffusion dans la gélose, qui permet de distinguer selon leur taille des molécules de même mobilité électrophorétique, peut s'avérer insuffisant pour permettre d'identifier une ligne isolée dans la zone de mobilité étudiée. C'est dans ces cas douteux que la comparaison avec le gel d'amidon revêt une importance considérable. La constatation, par exemple, d'une ligne peu nette dans la zone de l' $\alpha_2$  M en immuno-électrophorèse ne suffira jamais à affirmer la présence de cette protéine dans les urines. Par contre si l'on observe en même temps une ligne nette ou même douteuse dans la zone « slow  $\alpha_2$  » en amidon, nous nous croyons autorisés à affirmer la présence de cette protéine dans l'urine étudiée. Inversement, l'existence d'une ligne nette en « slow  $\alpha_2$  » sur le gel d'amidon, implique la présence de cette protéine dans l'urine, même en l'absence de ligne  $\alpha_2$  M en immuno-électrophorèse. Ces considérations sont valables pour d'autres fractions ; nous en avons évidemment toujours tenu compte dans l'interprétation de nos résultats.

Toutes ces remarques s'appliquent à des concentrations protéiques sensiblement identiques dans le sérum et dans l'urine. Or il ne nous a pas toujours été possible de concentrer suffisamment les urines pour les ramener à un taux protéique égal à celui du sérum. Les règles d'interprétation des tracés selon les taux protéiques apparaissent clairement sur les figures 2 et 3 qui ont été obtenues à partir d'un sérum contenant 70 g  $^0/_{100}$  de protéines. Ce sérum a été dilué 1 000 fois et ensuite concentré pour être ramené à des taux protéiques échelonnés de 10 en 10 g  $^0/_{100}$ .

En gel d'amidon (fig. 2), le premier sérum a été dilué de 72 g  $^0/_{100}$  à 0,072 g  $^0/_{100}$ , puis reconcentré à un taux protéique de l'ordre de 20 à 30 g  $^0/_{100}$ . Le deuxième sérum a été amené, à partir de la même dilution, à plus de 30 g  $^0/_{100}$ . Dans les deux cas, aucune des fractions reconnaissables n'a disparu. Seules les  $\beta$  lipoprotéines n'apparaissent que pour des concentrations de travail supérieures ou égales à 40  $^0/_{100}$ . Pour des dilutions plus faibles on voit s'estomper la zone  $\beta_2$  A et la préalbumine rapide. A 10 g  $^0/_{100}$  toutes les autres fractions sont reconnaissables.

En immuno-électrophorèse (fig. 3), le sérum dilué 1 000 fois a été amené à une concentration de 30 g  $^0/_{100}$ . Ce sérum ne possède malheureusement qu'une seule ligne  $\alpha_1$ . Les principales lignes sont présentes, mais légèrement modifiées : la ligne  $\alpha_1$  a une

mobilité plus grande et se place dans la concavité de l'albumine, et les  $\beta$  lipoprotéines sont en position inter  $\alpha$   $\beta$ . Les  $\beta_2$  M ne sont pas visibles mais ce sérum était particulièrement pauvre en  $\beta_2$  M. Les  $\beta$  lipoprotéines et une ligne  $\alpha_2$  ont disparu. Aucune autre altération n'est visible, aucune ligne supplémentaire n'est apparue. Les immuno-électrophorèses pratiquées avec des dilutions de sérum étagées de 10 en 10 g  $^0/_{00}$  en mettant le même volume d'antisérum dans la rigole illustrent parfaitement l'existence du *phénomène de zone* car les rapports antigène/anticorps varient de 7 à 1.

- à 50 g  $^0/_{00}$  aucune modification n'est appréciable, l'albumine est toujours en partie redissoute,
- à 40  $^0/_{00}$  une fine ligne inter  $\alpha$  a disparu, les  $\beta$  lipoprotéines et les  $\alpha_2$  ne sont pas visibles,
- à 30 g  $^0/_{00}$  l'aspect est identique,
- à 20 g  $^0/_{00}$  les lignes sont plus épaisses ce qui traduit un excès d'anticorps. Une deuxième ligne a disparu tandis qu'apparaît en position inter  $\alpha$  une ligne très fine qui n'était pas révélée aux dilutions plus fortes,
- à 10 g  $^0/_{00}$  seules l'albumine, une  $\alpha_1$  une inter- $\alpha$ , l' $\alpha_2$  M et les  $\beta$  lipoprotéines sont visibles.

Sur le plan de l'analyse qualitative on peut donc estimer que des urines amenées par concentration à un taux protéique supérieur ou égal à 30 g  $^0/_{00}$  peuvent être valablement comparées au sérum. Cette comparaison ne permet qu'une estimation assez subjective et grossière des taux réels de chaque fraction et c'est là le point faible de la méthode. On peut cependant, d'après cette étude de dilutions, établir certains « intervalles de confiance » très relatifs en tenant compte, pour des quantités d'antisérum toujours identiques, de l'aspect de la ligne de précipitation, du taux plasmatique de la fraction étudiée, du taux protéique urinaire de départ et de la concentration de travail. Ainsi, la constatation d'une nette ligne de sidérophiline dans des urines concentrées à 10  $^0/_{00}$  signifie que le rapport sidérophiline/protéines totales est très augmenté dans les urines par rapport au sérum. En pratique il est plus simple et plus précis de comparer les lignes urinaires entre elles. Si l'on appelle P le taux plasmatique de la protéine étudiée et U son taux urinaire absolu, la constatation d'une nette ligne  $\alpha_2$  M sans haptoglobine visible implique une augmentation

considérable du rapport U/P de l' $\alpha_2$  M comparé à celui de l'haptoglobine.

Si l'on a la prudence de respecter les limites d'interprétation imposées par la nature même de ces techniques, et de se contenter de ne noter que les signes indiscutables, au risque de diminuer la sensibilité de l'examen, on obtient alors une bonne reproductibilité d'un observateur à l'autre. La plupart de nos électrophorèses ont été interprétées par deux lecteurs indépendants : les différences de l'un à l'autre portent sur des détails, et, après un certain temps d'adaptation, ne dépassent pas 3 à 4 %. L'interprétation électrophorétique a toujours été faite sans connaître le contexte clinique pour éviter qu'un facteur subjectif ne fausse la méthode.

DEUXIÈME PARTIE

PHYSIOPATHOLOGIE  
ET CLASSIFICATION ELECTROPHORÉTIQUE  
DES PROTÉINURIES

## CHAPITRE I

### QUELQUES DONNÉES RELATIVES AUX MÉCANISMES DES PROTÉINURIES

Si ce travail ne comporte aucun développement expérimental et ne prétend en aucune façon éclairer les mécanismes physiopathologiques des protéinuries, la connaissance des processus de filtration glomérulaire et de réabsorption tubulaire des protéines n'en est pas moins indispensable à l'interprétation des tracés électrophorétiques des urines.

*L'urine humaine normale*, comme tout liquide de l'organisme, contient des protéines. Cette protéinurie physiologique, signalée pour la première fois par MORNER (269) a été évaluée par RIGAS et HELLER (310) par une technique d'ultra-filtration sur membrane de collodion. Les taux varient de 30 à 50 mg par 24 heures avec une moyenne de 39 mg. BOYCE, GARVEY et NORFLEET (47) par une méthode combinant dialyse, ultra-filtration et lyophilisation trouvent des chiffres plus élevés, de l'ordre de 90 mg par 24 heures. Pour une diurèse normale, ces concentrations se situent à la limite inférieure de sensibilité de la détection par la méthode classique de l'anneau nitrique de BARRAL. En cas d'oligurie importante, avec une forte concentration urinaire, cette protéinurie physiologique peut être détectée par les moyens de routine, en l'absence de toute lésion rénale. Cette protéinurie physiologique pourrait paraître négligeable, du fait de son faible taux, si elle ne

résultait d'un processus de filtration glomérulaire et de réabsorption tubulaire qui intéresse des quantités considérables de protéines : *un dixième des protéines plasmatiques est chaque jour filtré et réabsorbé* par les reins d'un sujet sain.

#### A. — La filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire des protéines peut-être considérée comme un fait certain, à la lumière de preuves directes telles que l'analyse de l'ultra-filtrat glomérulaire, et d'arguments indirects expérimentaux tels que les perfusions d'albumine ou de macromolécules. Seuls les aspects morphologiques de cette filtration, et les quantités exactes de chaque fraction protéique filtrée, demeurent discutées.

La présence de protéines dans le liquide glomérulaire obtenu par micro-ponction à travers la capsule de BOWMAN chez la grenouille fut d'abord niée par RICHARDS et WEARN (1924-293), mais avec des techniques de dosage plus sensibles, WALKER (1937-293), puis OLIVER et MAC DOWEL (279) trouvèrent des concentrations de l'ordre de 24 à 80 mg/100 ml dans le filtrat glomérulaire du rat et du cobaye. Bien qu'une telle mesure n'aie jamais pu être réalisée chez l'homme, on admet que la teneur en protéines du liquide glomérulaire normal doit être de l'ordre de 20 à 30 mg/100 ml.

Ces valeurs sont confirmées par l'étude expérimentale de la perméabilité glomérulaire aux macromolécules chez l'animal (LAMBERT 204-205) et chez l'homme (WALLENIS 403, HARDWICKE 157, 157 bis). La perfusion de dextrane, substance filtrée et non réabsorbée, est suivie d'une élimination urinaire directement proportionnelle au taux plasmatique de ce sucre. Si l'on répète l'expérience avec des dextrans de dimensions variables, correspondant à des poids moléculaires étagés de 20 000 à 150 000, le rapport des concentrations urinaires U aux concentrations plasmatiques P est d'autant plus faible que le poids moléculaire est plus grand. On peut ainsi définir, pour chaque dextrane étudié, le rapport de la clearance du dextrane CD à la clearance de la créatinine CC. A filtration constante, ce « coefficient de tamisage » ou « sieving coefficient »  $\frac{CD}{CC}$  mesure la perméabilité glomérulaire pour la substance étudiée. Des résultats analogues ont été obtenus au cours de perfusions de fractions protéiques aisément identifiables telles que l'hémoglobine (MONKE et YUILE 265, LAMBERT

et GREGOIRE 206-207), l'ovalbumine (PAPPENHEIMER 284), la myoglobine (CLARKE et YUILE 410), le sérum-albumine (MALMENDIER et LAMBERT 239). Le taux d'élimination urinaire de chacune de ces fractions est une fonction linéaire de sa concentration plasmatique et l'on peut définir pour chaque fraction une clearance et un « coefficient de tamisage » d'autant plus faibles que le poids moléculaire de la protéine est plus élevé.

D'un point de vue purement fonctionnel, tout se passe donc comme si le filtrat glomérulaire était une membrane poreuse. La dimension de ces « pores physiologiques » peut-être évaluée à 75 Å (PAPPENHEIMER 284) par l'étude des clearances des protéines, à 100 Å (WALLENIS 403) par la mesure de la filtration des dextrans. Cette différence peut s'expliquer par le degré d'hydratation, la charge électrique et la forme des protéines qui, à poids moléculaire égal, diminuent leur filtration. Ces pores sont donc théoriquement perméables à l'hémoglobine libre (poids moléculaire 68 000) et imperméables à l'albumine humaine (poids moléculaire 70 000). Des protéinuries pathologiques ont été reproduites *in vitro* par des expériences de filtration de sérum normal à travers des membranes artificielles ayant des pores d'un calibre de 200 à 300 Å (ROWE 1957 314).

Si l'on admet cette théorie, le passage des protéines à travers le glomérule s'explique par deux phénomènes physiques de nature différente :

— *la filtration* due au fait que les molécules protéiques, à l'état de suspension colloïdale dans le plasma, passent comme l'eau et les sels à travers les pores sous l'influence des pressions régnant de chaque côté de la membrane glomérulaire ;

— *la diffusion* des protéines, phénomène qui tend à rétablir une égalité de concentration des solutés protéiques de part et d'autre de la membrane poreuse. Cette diffusion dépend du gradient des concentrations protéiques entre le sang et l'ultra-filtrat, du calibre et de la surface totale des pores. Ces deux derniers facteurs étant constants, le gradient des concentrations protéiques dépend lui-même du temps de passage des protéines au contact de la membrane : ainsi un ralentissement du flux glomérulaire provoque une augmentation de la diffusion LAMBERT (205-207). A l'état normal, ces phénomènes de diffusion prendraient une part trois fois plus grande que la filtration dans le transfert des protéines à travers le glomérule.

A côté de cette théorie purement physique de la filtration des protéines, on voit s'esquisser une théorie métabolique, faisant intervenir des phénomènes plus complexes.

En effet, le modèle physiologique d'un filtre glomérulaire constitué d'une membrane poreuse demeure actuellement purement théorique, et l'observation du glomérule au microscope électronique, n'a jamais révélé l'existence de pores anatomiques, pas plus sur le rein pathologique que sur le rein normal. Or des pertuis de 75 à 100 Å de calibre seraient parfaitement visibles s'ils existaient. Le substratum morphologique du filtre glomérulaire comporte trois parties distinctes :

- un mince *film cytoplasmique endothélial* perforé de multiples orifices d'un diamètre de 500 à 1 000 Å : les pores endothéliaux ;

- une *membrane basale* anhiste, uniforme chez l'homme, peut-être formée de fines fibrilles de 30 à 40 Å, sans structure périodique. Ces fibrilles se prolongeraient sans solution de continuité avec les éléments identiques contenus dans le cytoplasme des pédicelles (KURTZ 1962 195). L'épaisseur de la membrane est de 1 100 Å chez l'enfant, 2 700 chez l'adulte (BLOOM 1959 36) ;

- les *processus mineurs des podocytes*, séparés les uns des autres par un vaste système de fentes communiquant avec la cavité glomérulaire.

Pour certains auteurs, la seule barrière entre le sang et l'ultrafiltrat est représentée par la membrane basale, hydrogel dont la structure entraverait plus ou moins le passage des colloïdes selon leurs dimensions. Les lois physiques de la filtration demeurent applicables à cette membrane. Pour d'autres, au contraire, il n'y a pas seulement filtration mais transfert intracellulaire des protéines, ce qui implique un métabolisme. Moins que d'une théorie il s'agit là d'une hypothèse assez fragile qui repose sur des observations très diverses, telles que :

- la constatation dans les urines normales de fragments de macromolécules dégradées (BERGGARD 16) ;

- l'existence d'une corrélation entre l'activité enzymatique du glomérule (glucophospho-déshydrogénase et phosphatases alcalines) et le taux de la protéinurie au cours des néphrites expérimentales (DUBACH 94 et 94 bis) ;

- l'observation de vacuoles de micropinocytose au niveau des pédicelles, ce qui correspondrait à l'existence d'un transfert intracellulaire actif des colloïdes à travers les podocytes.

De nombreuses inconnues persistent donc quant à la nature exacte des mécanismes physiologiques et des aspects infra-microscopiques du passage des protéines à travers le filtre glomérulaire. Ces incertitudes nous interdisent d'assigner un schéma physiopathologique précis à chacun des tracés électrophorétiques des protéinuries et nous imposent la plus grande prudence dans l'interprétation des mécanismes aboutissant au passage de telle ou telle fraction protéique dans les urines. Nous retiendrons seulement comme base de travail les données suivantes :

— la quantité de protéines normalement filtrées à travers le glomérule est importante de l'ordre de 20 à 30 mg par 24 heures ;

— la filtration glomérulaire est sélective à l'état normal et concerne les protéines de faible poids moléculaire ;

— cette sélectivité n'obéit pas à la loi du « tout ou rien », mais s'exprime par une diminution, selon une distribution continue, du rapport clearance de la protéine / clearance de la créatinine, lorsqu'augmente le poids moléculaire de la fraction protéique envisagée.

## **B. — La réabsorption tubulaire**

La réabsorption tubulaire des protéines est le corollaire indispensable de leur filtration glomérulaire. Le mécanisme de cette réabsorption est tout à fait superposable à celui du glucose : lorsque la concentration de protéines plasmatiques augmente au-dessus d'un certain seuil correspondant au taux maximum de réabsorption  $T_m$ , les protéines apparaissent dans l'urine en quantité proportionnelle à leur concentration plasmatique. On a pu ainsi mesurer le taux maximum de réabsorption de l'albumine (30 mg/mm), de l'hémoglobine (9,38 mg/mm) (LAMBERT, GREGOIRE, MALMENDIER 205).

Les observations histologiques après marquage de l'albumine par le colorant T 1824 (OLIVER 279, SPECTOR 355), les études autoradiographiques avec les protéines marquées à l'iode 131 (LAMBERT, DEUTSCH et MARSHALL 250), les expériences de diurèse interrompue (LATHAM et DAVIS 213), ont permis de localiser cette réabsorption au tube proximal. Les mécanismes enzymatiques qui conditionnent la réabsorption des protéines sont par contre inconnus, tout au plus peut-on mentionner la présence dans les cellules tubulaires de nombreux enzymes dont certains interviennent dans le métabolisme des protéines (BONTING 1960 131). L'étude de la réabsorption de l'hémoglobine au microscope élec-

tronique (MILLER 261) montre le passage des molécules entre les microvillosités de la bordure en brosse, son incorporation intracellulaire sous forme de vacuoles entourées d'une membrane lipoprotéique. Ces vacuoles disparaissent d'autant plus vite que la quantité injectée a été plus faible et qu'il s'agit de protéine sérique d'une espèce voisine ou identique (OLIVER et Mac DOWELL 279). On peut donc considérer cet aspect histologique proche de l'athrocytose comme l'expression pathologique d'un processus métabolique normal (MILLER 261, SMETANA 341).

Le problème le plus important, par ses incidences sur la signification physiopathologique de l'étude quantitative des fractions protéiques présentes dans l'urine, est sans doute celui de la sélectivité de la réabsorption tubulaire : si toutes les protéines sont réabsorbées selon un processus unique et non sélectif, à des taux dépendant uniquement de la concentration de chaque fraction dans le filtrat glomérulaire, on peut alors admettre que la mesure des clearances rénales des protéines est un reflet fidèle de la filtration glomérulaire de ces protéines. Si par contre la réabsorption tubulaire intéresse préférentiellement telle ou telle fraction, la mesure de la clearance protéique ne permet plus d'apprécier la perméabilité glomérulaire à la protéine étudiée puisqu'on ignore le taux de sa réabsorption tubulaire. Ces deux théories opposées ont chacune des arguments en leur faveur.

La non sélectivité de la réabsorption tubulaire a été démontrée expérimentalement par HARDWICKE et SQUIRE de la façon suivante :

La perfusion d'albumine humaine pure fait apparaître une protéinurie chez l'homme normal, en même temps qu'augmentent le volume plasmatique et la filtration glomérulaire. La même expérience augmente la protéinurie au cours du syndrome néphrotique. L'analyse électrophorétique sur papier (HARDWICKE et SQUIRE 1955-157-360) puis la mesure des clearances par dosage immunochimique (SOOTHILL 353) montre que cette protéinurie n'est pas faite de la seule albumine perfusée, mais que toutes les fractions globuliniques sont éliminées dans l'urine en quantités telles que leur clearance demeure toujours proportionnelle à la clearance de l'albumine dans un rapport qui dépend du poids moléculaire de la protéine considérée. Si l'on admet que la perfusion d'albumine n'a pas provoqué d'altération du filtre glomérulaire, on aboutit à la conclusion que la réabsorption tubulaire des protéines est compétitive et non sélective : il y aurait donc

un  $T_m$  de réabsorption des protéines, et non un  $T_m$  de chaque fraction.

Ce résultat, pour fondamental qu'il soit, n'en appelle pas moins quelques remarques :

— la constatation au cours de myélomes osseux, de protéine myélomateuse en grande quantité dans les urines, et rigoureusement pure de toute autre fraction, s'inscrit contre la notion de réabsorption non sélective (KARK, SLATER 156) ;

— la démonstration d'une réabsorption non sélective a été faite sur des sujets normaux ou porteurs de syndrome néphrotique. Il serait certainement abusif de l'appliquer par extrapolation à tous les types de protéinuries. En particulier au cours des tubulopathies congénitales (BUTLER et FLYNN 58, FALT 102) et de certaines néphropathies comportant une atteinte tubulaire — comme nous essaierons de le montrer dans ce travail — les rapports des concentrations urinaires et plasmatiques de certaines fractions sont modifiées de telle façon qu'il faut admettre soit une réabsorption préférentielle de certaines protéines au détriment des autres, soit une sécrétion de protéines par le tubule (GRANT 144-145, BUTLER et FLYNN 58-59, FRIBERG 1950).

Ceci nous conduit à évoquer un dernier mécanisme possible pour l'excrétion des protéines :

### C. — La sécrétion tubulaire.

Cette sécrétion n'a jamais, à notre connaissance, été démontrée. Tous les procédés susceptibles de faire apparaître une protéinurie chez les poissons à rein glomérulaire, en particulier l'asphyxie, l'intoxication mercurielle ou l'injection d'albumine en grande quantité, sont inefficaces chez les poissons aglomérulaires (129-203). Les observations histochimiques n'ont jamais fait la preuve d'une sécrétion protéique orientée vers la lumière du tube. Par contre l'étude en microscopie électronique des cellules du deuxième tube contourné montre dans le pôle apical de nombreuses vacuoles et vésicules dont certaines s'ouvrent dans la lumière tubulaire (131).

De même les  $\alpha$  et  $\gamma$  stérases carboxyliques de l'urine normale semblent d'origine rénale puisqu'elles sont absentes du plasma et des globules (Ch. de VAUX SAINT-CYR 396-397).

La notion de sécrétion protéique par les cellules tubulaires à l'état normal ou pathologique demeure donc purement hypothé-

tique : elle ne repose sur aucun argument expérimental, mais ne peut, faute de preuve, être *a priori* exclue du cadre des mécanismes d'excrétion des protéines.

De même l'hypothèse de LOWGREN (227) qui considère certaines protéinuries orthostatiques comme des lymphuries dues au passage de la lymphe péricalicielle dans les tubes collecteurs, n'a jamais été confirmée. Il est pourtant prouvé que certaines glycoprotéines de l'urine proviennent des tubes ou des voies urinaires ; ces glycoprotéines constituent une part importante de l'adialysable de l'urine normale (BOURILLON 45) et sont difficilement séparables des mucopolysaccharides. L'une de ces mucoprotéines est la protéine de TAMM et HORSFALL 372 qui a été identifiée à l'uromucoïde dont HEREMANS 211 a prouvé l'absence dans le sérum. Certains auteurs font jouer un rôle important à ces glycoprotéines dans la formation des cylindres (PATEL 286) et dans la genèse de la matrice protéique des calculs (46).

Enfin toute étude des protéines urinaires doit tenir compte d'une contamination possible de l'urine par les sécrétions des voies urinaires basses, et des glandes péri-urétrales, en particulier chez la femme. Ce problème a été soulevé par BERGGARD (28) pour expliquer la présence de certaines macromolécules dans les urines normales. Bien qu'aucune différence n'ait été mise en évidence entre les urines d'un sexe à l'autre dans l'espèce humaine — un tel dimorphisme existe chez la souris (FINLAYSON 116) — on doit toujours se méfier d'une telle source d'erreur.

Le rôle du tubule rénal et des voies urinaires dans les mécanismes d'excrétion des protéines urinaires demeure donc mal connu. Tout au plus peut-on affirmer que :

— la réabsorption tubulaire est quantitativement importante (20 à 30 g/24 h à l'état normal) ;

— c'est un processus actif caractérisé par l'existence d'un taux maximum de réabsorption TmP. Il y a donc un seuil de concentration plasmatique, de l'ordre de 80 g/100 à 90 g/100, au-dessus duquel apparaît une protéinurie en dehors de toute atteinte rénale ;

— la réabsorption tubulaire n'est pas sélective sur le rein normal et au cours des syndromes néphrotiques. La mesure des clearances de chaque fraction protéique permet alors d'apprécier la perméabilité glomérulaire pour chaque protéine. La réabsorption

tubulaire semble au contraire préférentielle au cours de certaines néphropathies avec atteinte tubulaire.

Aucune preuve décisive ne permet d'admettre ou de rejeter l'hypothèse d'une sécrétion de protéines par les cellules tubulaires et les voies urinaires, ni d'en apprécier l'importance dans les cas pathologiques.

## CHAPITRE II

### CLASSIFICATION ÉLECTROPHORÉTIQUE DES PROTÉINURIES EN QUATRE GROUPES

Nous avons été conduits à classer les protéinuries en quatre types électrophorétiques. Des motifs très différents ont présidé à cette classification, nous nous contenterons de les énumérer sans chercher à les justifier un à un. Il nous semble plus important d'affirmer d'emblée que cette classification originale s'est imposée au fur et à mesure de notre étude comme une base de travail extrêmement utile, permettant toujours à de rares exceptions près, un classement facile de chaque protéinurie en fonction des quatre types fondamentaux.

— D'après le seul aspect des tracés électrophorétiques dans chacune des trois techniques utilisées, nous distinguons :

- 1° le tracé de protéinurie physiologique,
- 2° le tracé d'atteinte tubulaire,
- 3° le tracé de filtration sélective,
- 4° le tracé de filtration non sélective.

Chaque protéinurie, à partir de son aspect électrophorétique, peut être rapportée à un ou plusieurs de ces quatre types, soit qu'elle corresponde à un tracé « pur », soit qu'elle représente l'une des nombreuses associations ou formes intermédiaires possibles à partir de ces quatre tracés.

— La confrontation des très nombreux travaux consacrés aux protéinuries et utilisant des techniques très variées, autorise une telle classification. En effet, *la protéinurie physiologique* peut être considérée comme une référence de travail. Certains auteurs se sont attachés à l'identification des protéines présentes dans des pools d'échantillons d'urine normale. Bien que de tels travaux comportent le maximum de difficultés techniques et laissent subsister certaines inconnues, les résultats sont à tel point concordants et ce type de protéinurie si parfaitement reproductible qu'il peut servir, au même titre que le sérum, de référence pour l'étude des protéinuries pathologiques.

De même certains auteurs, étudiant indépendamment les protéines pathologiques des cas cliniques aussi différents que les *tubulopathies congénitales* (BUTLER et FLYNN 58) ou l'intoxication chronique par le cadmium (PISCATOR 292), ont obtenu des tracés électrophorétiques assez voisins, ne ressemblant à aucun autre type de protéinurie. Nous avons nous-mêmes retrouvé cet aspect électrophorétique dans les tubulopathies congénitales, et nous proposons de l'appeler « *tracé d'atteinte tubulaire* » avec l'intention de rechercher dans quelle mesure la topographie lésionnelle ou l'altération fonctionnelle impliquées dans ce terme sont ou non justifiées.

L'ensemble des autres protéinuries pathologiques est habituellement étudié en terme de clearances de protéines et selon qu'apparaissent dans les urines des quantités plus ou moins grandes de fractions à poids moléculaire élevé, on parle de *protéinurie sélective ou non sélective*. Nous avons retenu cette distinction, dans la mesure où nous avons estimé possible l'appréciation de cette sélectivité par nos techniques. Les limites d'une telle interprétation ont été exposées dans la première partie de ce travail.

*La signification physiologique de cette classification des protéinuries en quatre groupes ne peut malheureusement pas être précisée dans l'état actuel de nos connaissances. Trop d'incertitudes persistent quant aux mécanismes des protéinuries pour qu'on puisse justifier une telle classification par un raisonnement physiopathologique. Nous lui conserverons donc son caractère empirique et pratique.*

## A - Les tracés de protéinurie physiologique.

Les données qui vont suivre sont essentiellement morphologiques et ne sont valables que dans les conditions techniques que nous avons décrites. En particulier pour l'immuno-électrophorèse, les résultats sont si étroitement dépendants de la concentration et des phénomènes de zone, c'est-à-dire de l'équilibre entre les taux d'antigène et d'anticorps, que notre description devra se situer dans le cadre étroit de nos techniques. Nous essaierons dans la mesure du possible de comparer nos définitions aux résultats obtenus par d'autres auteurs avec des techniques différentes

### 1<sup>o</sup> *Electrophorèse sur papier*

Le tracé électrophorétique sur papier est essentiellement caractérisé par le faible taux relatif de l'albumine et l'aspect caractéristique en forme de trainée indifférenciée des globulines qui se répartissent à peu près également de chaque côté d'une ligne maximum située au niveau des  $\beta$  globulines. Le terme de « ligne » est d'ailleurs impropre puisqu'il est pratiquement toujours impossible de différencier à l'œil ou à l'analyse planimétrique une vraie ligne de condensation. Il ne s'agit en fait que d'un maximum d'intensité de coloration dans la région des  $\beta$  globulines. Dans certains cas, d'ailleurs peu fréquents, on peut trouver une ligne nettement différenciée dans une région correspondant à des  $\gamma$  très lentes. Signalons pour n'en plus parler qu'il semble n'exister aucune correspondance entre cette ligne et les « post- $\gamma$  » qui seront décrites ultérieurement, et l'on n'a pas encore pu déterminer s'il s'agit là d'une globuline spéciale ou d'un artefact.

Sur un tel tracé, il est évident que toute planimétrie tendant à différencier les globulines entre elles est illusoire, aussi ne donnerons-nous que des taux moyens d'albumine et de globulines prises dans leur totalité, ces taux eux-mêmes sont entachés d'erreur par suite de la présence de trainées de globulines très rapides au niveau de l'albumine. On trouve habituellement un pourcentage de 30 à 40 % d'albumine pour 60 à 70 % de globulines.

Notons enfin que l'aspect en trainée des globulines est suffisamment caractéristique pour être en pratique un élément important de diagnostic différentiel.

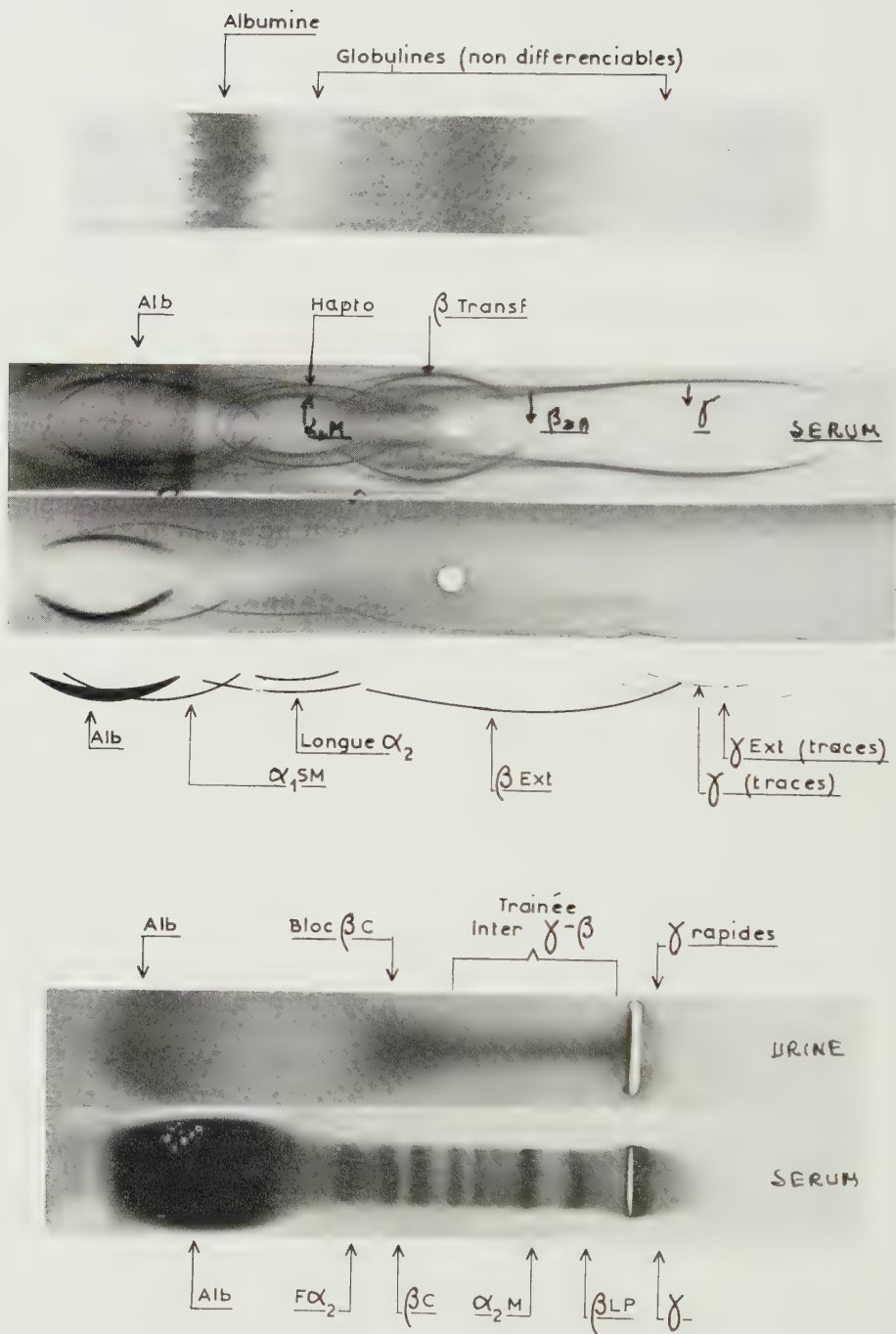


Figure 4. — Tracé de protéinurie physiologique.

## 2° Immuno-électrophorèse.

Avec les rapports antigènes-anticorps que nous utilisons et qui correspondent, pour une concentration protéique urinaire de 5 à 30 g pour mille, à un excès d'anticorps, nous observons uniquement les lignes suivantes (fig. 4) :

— albumine

— une ligne  $\alpha_1$

— parfois des traces d'haptoglobine

— la ligne « longue  $\alpha_2$  » de BERGGARD

— une ligne  $\beta$  extérieure très allongée, ayant la mobilité moyenne de la sidérophiline, mais un plus grand coefficient de diffusion en gélose.

— des traces de  $\gamma$  globulines normales.

*A nos concentrations de travail il n'apparaît jamais de sidérophiline ou d' $\alpha_2$  M.*

Par contre si l'on concentre les urines à 50 g  $^0/_{100}$  ou davantage, on révèle dans l'urine normale des traces d' $\alpha_2$  M, de sidérophiline, de  $\beta_2$  A, une ligne très nette de  $\gamma$  globulines et parfois une ligne  $\gamma$  extérieure ou «  $\gamma_u$  » (STEVENSON 365-366) ou «  $\gamma_L$  » (BERGGARD 20).

*La nature de la ligne  $\beta$  extérieure* mérite d'être discutée : cette ligne ayant la même mobilité que la sidérophiline mais un coefficient de diffusion plus grand, on pouvait penser qu'il s'agissait de sidérophiline dégradée. Or le sérum de lapin anti-protéinurie physiologique préparé selon la technique décrite plus haut, révèle dans l'urine normale concentrée à 30 g  $^0/_{100}$  une nette sidérophiline différente de la  $\beta$  extérieure. Par ailleurs cette ligne  $\beta$  extérieure est révélée par un antiserum humain normal épuisé par des solutions pures de sidérophiline, elle n'est pas révélée par un sérum anti-sidérophiline purifié. Elle ne semble donc avoir aucune communauté antigénique avec la sidérophiline (MANUEL 248).

La présence de sidérophiline dans les urines normales, bien que non révélée aux concentrations où nous travaillons est admise par tous les auteurs. Nous l'avons vérifié en montrant que notre sérum de lapin anti-protéinurie physiologique révélait parfaitement la sidérophiline dans un sérum humain normal.

L' $\alpha_2$  M globuline est absente de l'urine normale pour la plupart des auteurs (GRANT 144, BISERTE 28, PATTE 247). Seul BERGGARD (20) l'a mise en évidence. Nous pouvons confirmer ces données par deux constatations : d'une part la présence de

traces d' $\alpha_2$  M en présence du mélange d'anti-sérums humains normaux que nous utilisons, pour des concentrations protéiques urinaires de l'ordre de 50 g  $\text{g}^{-1}$ , d'autre part par le fait que notre sérum de lapin anti-protéinurie physiologique révèle l' $\alpha_2$  M dans le sérum humain normal (MANUEL 248).

Il est cependant impossible d'affirmer que l'urine normale contient bien de l' $\alpha_2$  M et non des fragments d' $\alpha_2$  M ayant gardé le même déterminant antigénique. La nature de la ligne « longue  $\alpha_2$  » reste mal connue. Le sérum de lapin anti-protéinurie physiologique révèle dans l'urine normale 2 lignes longue  $\alpha_2$ . HEREMANS (211) a récemment démontré que l'une d'entre elles était l'uromucoïde ou protéine de TAMM et HORSFALL, protéine voisine du sérumoïde  $\alpha_1$  mais antigéniquement différente, absente du sérum normal et non révélée dans l'urine par un antisérum humain normal.

Le problème des  $\gamma$  globulines de l'urine normale est des plus difficiles. Si l'on rencontre en effet des  $\gamma$  globulines normales identiques à celles du sérum et des  $\beta_2$  A (PATTE 247, BERGGARD 20) qui sont très mal visibles aux concentrations où nous travaillons, on peut en outre mettre en évidence des  $\gamma$  extérieures ou «  $\gamma$  u ». Ces protéines, faiblement antigéniques bien que présentes dans le sérum humain normal et dans le LCR (STENVENSON 366) ont une constante de sédimentation  $S_{2,20}^w = 1,1$  à 2,7 ce qui suggère des poids moléculaires de 23 800 à 38 000 (CREETH 74). Ce sont pour FRANKLIN (123) et STEVENSON des «  $\gamma$ -related proteins » qui ne possèdent qu'une partie des antigènes des  $\gamma$  normales. Un tiers seulement de ces «  $\gamma$ -related » a une mobilité  $\gamma$ , les autres s'étendent jusqu'à l'albumine et sont peut-être responsables de certaines des lignes extérieures. Chacune de ces protéines ressemble par sa dimension, sa structure antigénique à un type A ou B de Bence-Jones sérique. Elles sont tout à fait semblables aux produits de dégradation des  $\gamma$  normales par la trypsine (CEDUBLAD 1963-62) Ce seraient des sous unités de  $\gamma$  normales destinées à être reliées entre elles par des ponts disulfures.

Il apparaît donc, comme l'a bien montré Ch. de VAUX SAINT-CYR (394) que l'aspect immuno-électrophorétique de l'urine normale dépend beaucoup de la concentration de travail et de l'antisérum utilisé. Aussi notre tracé de protéinurie physiologique n'a-t-il qu'une valeur de référence et il est très important de rappeler que dans les conditions techniques préalablement définies, il ne comporte ni sidérophiline ni  $\alpha_2$  M.

### 3° *Gel d'amidon.*

L'aspect de l'urine normale en gel d'amidon est assez semblable à celui sur papier, avec toutefois deux différences :

- le pic d'albumine, malgré sa très faible concentration, est très étalé,
- les globulines ont leur maximum d'intensité dans la zone  $\beta$  et forment une trainée qui part de la fente d'inclusion pour remonter jusqu'à la zone Fast  $\alpha_2$ . Il faut noter que malgré de très fortes concentrations, on ne note jamais de  $\gamma$  globulines dans la zone des  $\gamma$  normales, en arrière de la fente d'inclusion

### 4° *En Séphadex G 200.*

Les globulines indifférenciées sont pratiquement toutes retrouvées dans la zone d'élution qui suit celle de l'albumine et qui correspond aux protéines d'un poids moléculaire voisin de 40 000.

## B. — **Le tracé d'atteinte tubulaire.**

Le deuxième tracé-type est défini en prenant pour base la protéinurie des tubulopathies congénitales (cf 58-102).

### 1° *Electrophorèse sur papier.*

L'aspect sur papier est tout à fait caractéristique, les composants sont parfaitement bien séparés : l'albumine est peu abondante avec un rapport albumine/globulines urinaires presque toujours inférieur à 0,5. Les globulines sont prépondérantes et la mesure planimétrique donne les proportions suivantes (FALT 102) :

|            |   |         |   |
|------------|---|---------|---|
| albumine   | ~ | 6 à 24  | % |
| $\alpha_1$ | = | 5 à 14  | % |
| $\alpha_2$ | = | 21 à 35 | % |
| $\beta$    | = | 17 à 32 | % |
| $\gamma$   | = | 16 à 29 | % |

Le fait remarquable est donc la prédominance des  $\alpha_2$ . L'aspect des pics est tout aussi caractéristique : si la ligne  $\alpha_1$  est assez étalée, on distingue par contre 2 lignes  $\alpha_2$  nettement individualisées 2 lignes  $\beta$  et souvent une ligne post- $\gamma$ . Cet aspect semble d'autant plus net que la concentration protéique urinaire est plus grande.

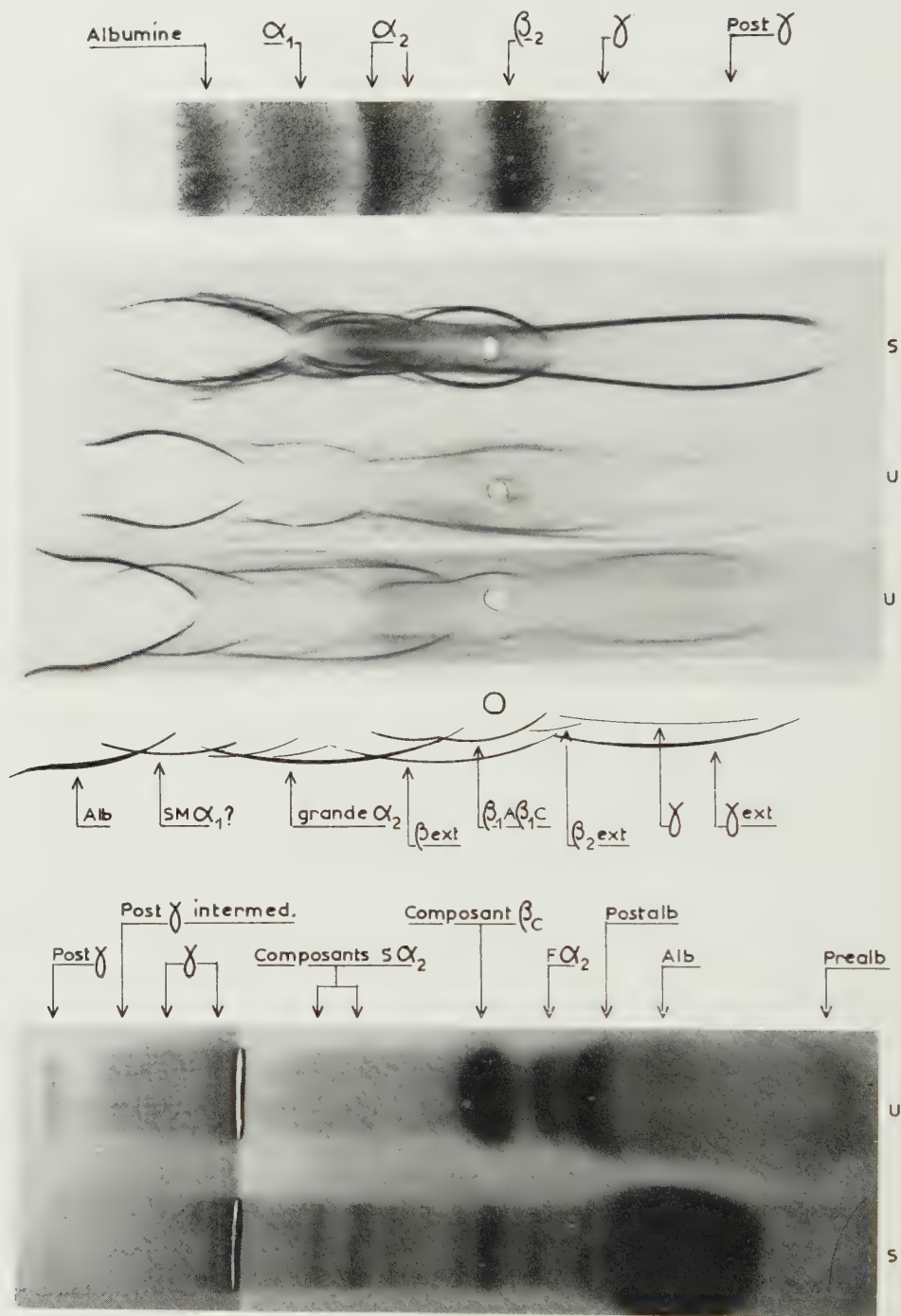


Figure 5. — Tracé d'atteinte tubulaire.  
En immuno deux tracés urinaires de tubulopathie congénitale pure sont exposées pour apprécier les variations possibles de ce tracé.

## 2° Immuno-électrophorèse.

L'aspect immuno-électrophorétique du tracé d'atteinte tubulaire n'est pas strictement constant, c'est pourquoi nous avons choisi 2 protéinuries différentes pour le définir dans la figure 5. On observe une faible ligne d'albumine, une ou deux lignes  $\alpha_1$ , deux  $\alpha_2$ , une ligne dans la zone  $\beta$ , morphologiquement très différente de la sidérophiline, des  $\beta_2$  A des  $\gamma$  et certaines lignes qui ont été décrites dans la protéinurie physiologique : ligne longue  $\alpha_2$  souvent très importante, ligne  $\beta$  extérieure, ligne  $\beta_2$  extérieure.

Il existe enfin très souvent une ligne difficile à mettre en évidence, dans la protéinurie physiologique : la ligne  $\gamma$  extérieure ou «  $\gamma_u$  » qui est ici parfaitement révélée par nos antisérums, et apparaît souvent beaucoup plus nette que les  $\gamma$  elles-mêmes.

Parmi les nombreuses lignes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ , les seules identifiées avec certitude dans ce tracé sont le séromucoïde  $\alpha_1$  et l' $\alpha_1$  3-5 glycoprotéine de SCHULTZE.

## 3° Gel d'amidon.

Le tracé d'atteinte tubulaire est ici beaucoup plus caractéristique, et on individualise les fractions suivantes :

- une énorme préalbumine en « chapeau de gendarme » migrant souvent plus vite que la plus rapide des préalbumines du sérum,

- une préalbumine lente,

- la zone de l'albumine beaucoup moins dense,

- une tache très importante et caractéristique dans la zone des post-albumines qui semble le plus spécifique et le plus constant de ce tracé tubulaire,

- un composant dans la zone « fast  $\alpha_2$  »,

- une énorme fraction dans la zone  $\beta_c$ , toujours plus étalée que la sidérophiline du sérum correspondant.

- parfois une fraction dans la zone slow  $\alpha_2$  ou inter- $\alpha$ - $\beta$  de SMITHIES,

- des  $\gamma$  globulines rapides qui entourent la fente d'inclusion et des  $\gamma$  normales, de même mobilité que les  $\gamma$  du sérum,

- enfin souvent un composant de mobilité plus lente que les  $\gamma$  sériques, que nous appelons « post- $\gamma$  intermédiaire » et presque toujours un composant post- $\gamma$  très lent.

Ce tracé est donc tout à fait original et ne peut être confondu avec aucun autre type de protéinurie. Il est néanmoins indispen-

sable de souligner d'emblée que les composants particuliers que nous avons décrits ne sont pas toujours présents en totalité et que certains peuvent apparaître et disparaître au cours de l'évolution d'une tubulopathie congénitale. Nous parlerons donc de « signes d'atteinte tubulaire » pour désigner chacune des anomalies propres à ce tracé tubulaire.

#### 4° *En Séphadex G 200.*

Notre étude de ce type de protéinurie n'est pas achevée, elle confirme ce que semblent montrer les coefficients de diffusion en gélose, à savoir le faible poids moléculaire de la plupart de ces fractions qui sont éluées après l'albumine, c'est-à-dire dans la zone des poids moléculaires de 30 à 60 000.

#### 5° *L'électrophorèse bidimensionnelle.*

Selon la technique de FINE, permet une étude plus précise de ce tracé tubulaire (FALT 102) : la ligne extérieure aux  $\gamma$ , qui correspond aux  $\gamma$  rapides sur papier, migre en avant de la fente d'inclusion en gel d'amidon. Le composant slow  $\alpha_2$  en amidon correspond aux  $\gamma$  rapides sur papier et ne semble pas avoir d'équivalent en immuno-électrophorèse.

L'énorme composant  $\beta_c$  est parfaitement hétérogène et comprend une partie prédominante de faible poids moléculaire qui correspond à la ligne  $\beta$  extérieure, et une très faible part qui semble correspondre à la sidérophiline. Le composant Fast  $\alpha_2$  semble correspondre à la ligne « grande  $\alpha_2$  » de BERGGARD et à l' $\alpha_2$  lente sur papier. La post-albumine en amidon correspond à une ligne inter  $\alpha$  en immuno et à l' $\alpha_2$  rapide du papier. Enfin dans les préalbumines, l'une correspond au séromucoïde  $\alpha_1$ , l'autre n'est pas encore identifiée de façon précise.

### C — Le tracé de filtration sélective.

La description des derniers tracés sera beaucoup plus simple et plus rapide, car il s'agit de tracés théoriques, purement conventionnels. Ils ne comportent que des protéines plasmatiques, ils représentent les deux extrêmes d'une série d'états intermédiaires que l'on distingue par la proportion plus ou moins grande de protéine de fort poids moléculaire qu'ils contiennent.

L'exemple pris pour type de filtration sélective correspond à une protéinurie d'un syndrome néphrotique à rein optiquement normal. Aux concentrations où nous travaillons, ce type de protéinurie semble constitué exclusivement de protéines sériques d'un poids moléculaire inférieur à 100 000. On trouve en effet :

1° *Sur papier :*

- une albumine très prédominante ( $> 70\%$ ),
- une inversion très caractéristique du rapport  $\alpha_1/\alpha_2$  qui est toujours supérieur à 1, souvent supérieur à 2
- une importante  $\beta$  correspondant à la sidérophiline et dont la concentration par rapport à l'albumine est la même que dans le sérum,
- pas de  $\gamma$  globulines.

Les proportions moyennes après planimétrie sont : alb. : 70 % ;  $\alpha_1$  : 8 % ;  $\alpha_2$  : 3 % ;  $\beta$  : 18 % ,  $\gamma$  : 1 %.

2° *En immuno-électrophorèse.*

- Le tracé est particulièrement simple et comporte :
- une albumine très abondante et redissoute,
  - 2 lignes  $\alpha_1$  correspondant au séromucoïde  $\alpha_1$  et à l' $\alpha_1$  3-5 glycoprotéine de SCHULTZE,
  - parfois une trace d'haptoglobine,
  - enfin une sidérophiline très importante.

Il n'y a pas d'autre ligne visible dans ce tracé de filtration la plus sélective.

3° *En gel d'amidon.*

On retrouve la très forte prédominance de l'albumine et d'une ligne située dans la zone  $\beta_c$  et correspondant à la sidérophiline. En avant de l'albumine il n'y a en général qu'une seule pré-albumine lente qui a été identifiée comme étant le séromucoïde  $\alpha_1$ . En arrière la ligne post-albumine est peu différenciable de l'albumine, elle paraît correspondre à l'haptoglobine monomère 1-1 qui n'est souvent qu'à l'état de traces. Enfin on note plus rarement la présence d'une préalbumine rapide de même mobilité que celle du sérum.

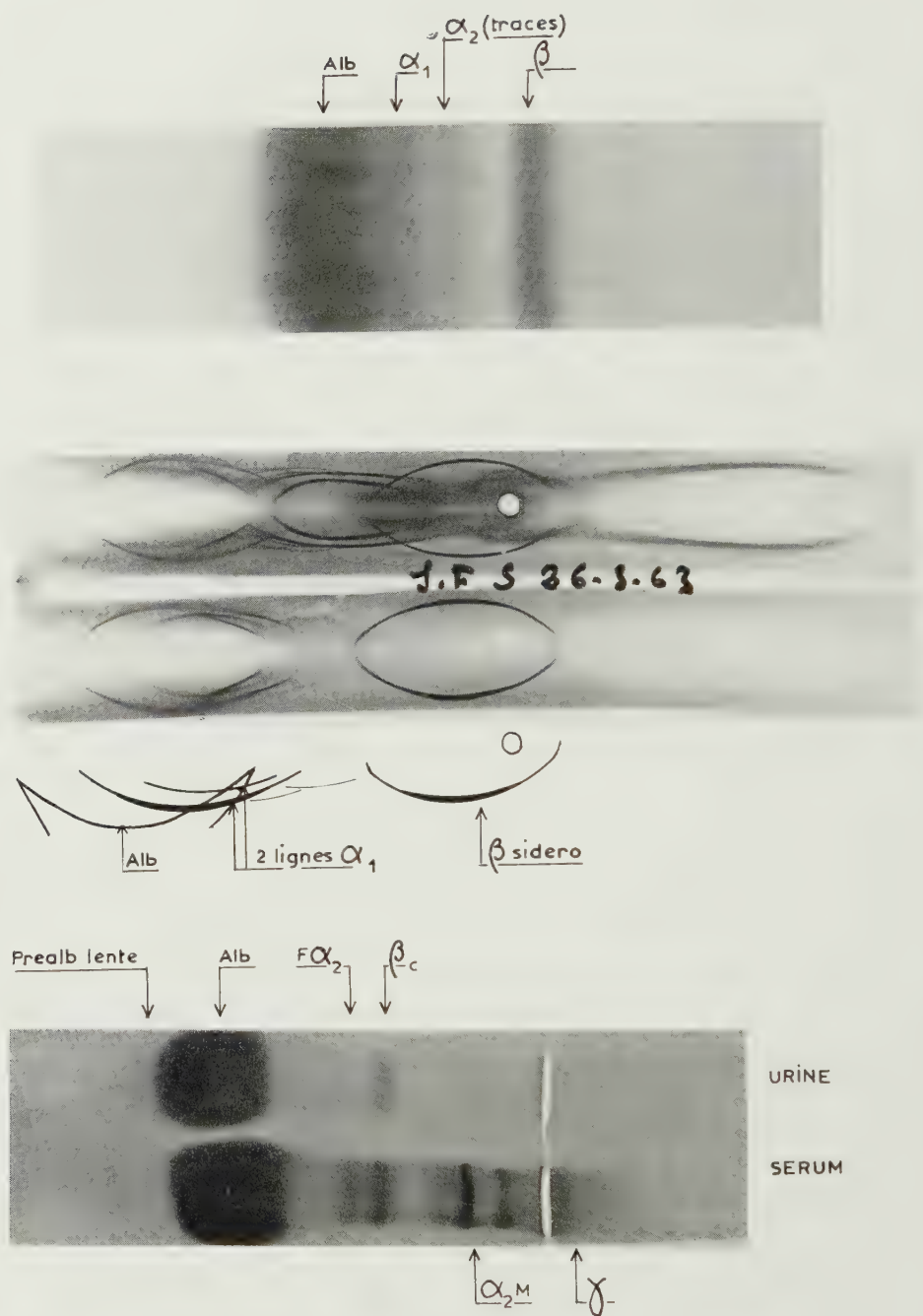


Figure 6. — Tracé de filtration sélective.  
Electrophorèse urinaires d'un syndrome néphrotique primitif de l'adulte avec rein optiquement normal à la PBR.

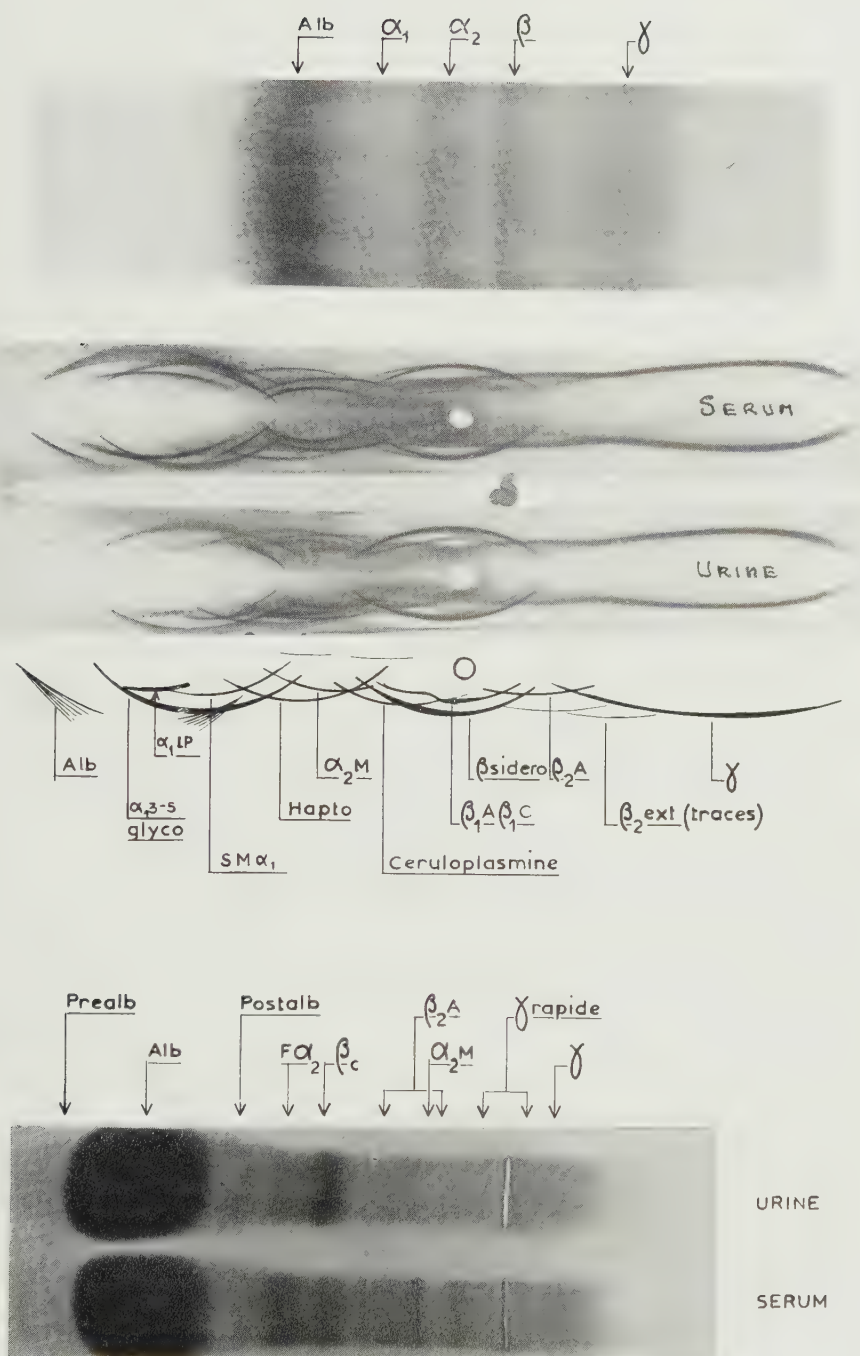


Figure 7. — Tracé de filtration non sélective.  
Ces électrophorèses sont celles d'une protéinurie de glomérulonéphrite subaiguë maligne avec insuffisance rénale. La présence d'une ligne  $\beta$  extérieure doit être considérée comme une anomalie.

## D. — Le tracé de filtration non sélective.

Ce tracé théorique correspond au passage dans les urines de la totalité des protéines plasmatiques sans distinction de poids moléculaire, à l'exception toutefois des  $\beta_2$  M qui, pour des raisons de concentration, ne sont presque jamais révélées dans l'urine, et des  $\beta$ -lipoprotéines.

### 1° *Sur papier*

L'albumine est toujours prédominante, mais à des taux moins élevés, de l'ordre de 50 à 60 ‰.

Le rapport albumine/globulines urinaire est donc supérieur à 1 dans tous les tracés de filtration. Par contre le rapport  $\alpha_1/\alpha_2$  est souvent voisin de 1 ou même inférieur comme c'est le cas dans le sérum. Enfin le taux des  $\gamma$  globulines est supérieur à 10 ‰.

### 2° *En immuno-électrophorèse.*

L'exemple de la figure 7, appartenant à une glomérulonéphrite subaiguë maligne, montre l'aspect caractéristique des urines ou « sérum dilué » où la plupart des fractions sont présentes, dans des rapports de concentration sensiblement identique à ceux du sérum. (La présence d'une petite ligne  $\beta_2$  extérieure est une atypie qui n'appartient pas à ce tracé théorique).

### 3° *En gel d'amidon.*

L'aspect est là aussi sensiblement identique à celui du sérum.

Ainsi se trouvent individualisés quatre types de tracés. La plupart des protéinuries observées n'appartiennent pas à l'un de ces types, mais se présentent comme un mélange qu'il est facile de définir en fonction de ces quatre types. Rappelons enfin que chacune de ces définitions est totalement indépendante du débit protéique urinaire, et qu'à l'exception de la protéinurie physiologique, chacun de ces tracés peut correspondre à des concentrations protéiques urinaires très variables.

TROISIÈME PARTIE

**RÉSULTATS  
DE L'ÉTUDE ELECTROPHORÉTIQUE  
DES PROTÉINURIES  
SELON LES TYPES DE NÉPHROPATHIES**

## INTRODUCTION

Pour l'étude des corrélations entre les données cliniques, biologiques, histopathologiques et les résultats de l'analyse électrophorétique des protéinuries, nous avons défini selon des critères très restrictifs, trente types cliniques de néphropathies.

Sur des cartes à double perforation marginale, nous avons fait figurer en code les indications suivantes :

- les données essentielles de l'histoire clinique,
- les principaux examens biologiques,
- le diagnostic clinique,
- la description des lésions observées à la ponction-biopsie,
- le diagnostic anatomo-pathologique,
- la description des électrophorèses et le type de protéinurie,
- le taux protéique urinaire et la concentration de travail.

Le diagnostic clinique ne figurait que lorsque l'observation étudiée appartenait à l'un des cadres que nous avons défini. Ainsi, parmi plus de 900 dossiers étudiés, nous n'en avons retenu que 750 utilisables pour ce travail, ce qui correspond à 1 000 examens électrophorétiques selon les trois techniques utilisées. Nous avons cru devoir conserver, à titre d'illustration, la rubrique de l'insuffisance rénale chronique tout en sachant qu'il s'agit là d'un syndrome très mal défini, recouvrant des étiologies très diverses. Pour les corrélations entre les données de la ponction-biopsie et des électrophorèses, nous n'avons fait état que des examens d'urines pratiqués pendant les jours qui précédaient la biopsie, ce qui ne représente que 186 cas. Etant donnée l'absence actuelle de corrélations très rigoureuses entre les données histologiques et cliniques dans le cadre des néphropathies glomérulaires, nous préférons pour la simplicité de l'exposé, envisager d'abord une classification clinique, puis une classification anatomo-pathologique.

Nous étudierons d'abord les néphropathies à atteinte glomérulaire initiale ou prédominante, c'est-à-dire les syndromes néphro-



tiques, les glomérulonéphrites aiguës, subaiguës et chroniques, puis les néphropathies tubulaires et interstitielles. Nous citerons ensuite brièvement quelques résultats des électrophorèses urinaires dans les néphropathies des maladies d'organisme, pour aborder enfin, sous un angle très pratique, le problème des protéinuries d'apparence primitive.

Nous ne mentionnerons, au cours de cette étude, que certains aspects qui nous ont paru mériter un développement. Toutes les corrélations susceptibles d'être étudiées avec notre système de carte perforée ont été passées en revue, en particulier les rapports entre chacune des lésions histologiques élémentaires et la présence de telle ou telle protéine dans les urines. Nous ne donnerons pas les résultats détaillés de chacune de ces analyses souvent peu démonstratives, et, pour la clarté du texte, nous adopterons un point de vue plus synthétique.

## CHAPITRE I

### LES NÉPHROPATHIES AVEC ATTEINTE GLOMÉRULAIRE INITIALE OU PRÉDOMINANTE

#### A. — Résultats des électrophorèses selon la classification clinique.

##### 1° Les syndromes néphrotiques.

Nous avons exigé comme critère biologique du syndrome néphrotique une protéinurie supérieure à 1 g/24 h, une diminution des protéines sériques au-dessous de 60 g  $\text{g}/100$  et de l'albumine sérique au-dessous de 30 g  $\text{g}/100$ , une augmentation des  $\alpha_2$  globulines sériques au-dessus de 12  $\text{g}/100$ .

Ainsi définis, ces syndromes néphrotiques peuvent être répartis en quatre groupes, dont les trois premiers correspondent à ce que nous appelons « syndrome néphrotique primitif »\* le quatrième groupe, plus disparate réunissant des syndromes néphrotiques apparus au cours de l'évolution de néphropathies variées.

Les trois premiers groupes ont été différenciés sur le critère de la réponse à la corticothérapie. En effet, on peut estimer grosso modo que la réponse aux corticoïdes donne une idée approchée de l'évolution et du pronostic des syndromes néphrotiques.

\* La dénomination « syndrome néphrotique primitif » désigne pour nous les syndromes néphrotiques qui ne relèvent pas d'une étiologie particulière telle que diabète, amylose, collagénoses ou thrombose des veines rénales, et qui ne s'inscrivent pas dans l'évolution clinique d'une glomérulonéphrite aiguë ou subaiguë.

Le *groupe I* comprend les syndromes néphrotiques dont les signes cliniques et la protéinurie de 24 heures disparaissent complètement pendant le traitement ou après son arrêt.

Le *groupe II* réunit les syndromes néphrotiques avec rémission incomplète sous traitement, disparition des signes cliniques, diminution significative de la protéinurie et augmentation de l'albumine sérique.

Le *groupe III* comprend les syndromes néphrotiques non améliorés par la corticothérapie. Nous avons inclu dans ce groupe les syndromes néphrotiques pour lesquels la corticothérapie n'a pas été jugée utile au vu de la ponction-biopsie, étant bien entendu que nous éliminons de ce cadre les malades pour lesquels une contre-indication de la corticothérapie a été posée pour d'autres motifs que ceux apportés par l'examen des lésions histologiques.

Les résultats apparaissent dans le tableau 3.

*Groupe I* : chez 22 malades (11 enfants et 11 adultes), 44 électrophorèses ont été pratiquées. Dix-huit examens de contrôle faits sous traitement ou après guérison apparente ont montré des protéinuries physiologiques pures et sont exclus du tableau. Les 26 protéinuries restantes correspondent à des tracés de filtration sélective, avec sur papier : nette prédominance de l'albumine (A/G toujours supérieur à 1), élimination préférentielle des  $\alpha_1$  globulines par rapport aux  $\alpha_2$ , et taux très faible des  $\gamma$  globulines. L'immuno-électrophorèse et le gel d'amidon confirment cet aspect en montrant des traces de  $\gamma$  globulines, alors que seules l'albumine et la sidérophiline sont constantes et à des taux élevés. Les 6 protéinuries avec  $\alpha_2$  M correspondent à des sérums très riches en  $\alpha_2$  M et à des taux protéiques urinaires supérieurs à 10 g  $\text{g}/100$ .

La sélectivité de la protéinurie dans ce groupe I doit être rapprochée de la rareté de l'hématurie microscopique (3 cas), et de la discrétion des lésions observées en microscopie optique (10 reins normaux, 4 glomérulites membraneuses pures, 2 glomérulites parcellaires).

Il est intéressant d'étudier l'évolution chronologique de la protéinurie sous traitement ; nous l'avons fait pour quelques malades qui ont eu 3 à 7 examens successifs. Tant que le taux protéique urinaire demeure supérieur à 0,50 g  $\text{g}/100$ , l'aspect électrophorétique est inchangé. Pour des taux plus faibles apparaissent

les signes caractéristiques de la protéinurie physiologique. Lorsque la rémission est complète et seulement dans ce cas, nous voyons disparaître la sidérophiline. Ainsi pour des taux protéiques faibles, l'électrophorèse établit nettement le partage entre rémission complète et incomplète. De même, nous avons noté à plusieurs reprises la modification du tracé de protéinurie physiologique avec l'apparition de sidérophiline décelable dans des protéinuries minimales, quelques semaines avant la récurrence d'un syndrome néphrotique (cf. fig. 8).

*Groupe II* : 38 électrophorèses ont été faites chez 20 malades (8 enfants et 12 adultes). Les résultats sont dans l'ensemble assez comparables à ceux du groupe précédent avec toutefois une impression générale de filtration protéinique un peu moins sélective (10  $\alpha_2$  M détectables sur 31 protéinuries, 23  $\gamma$  globulines nettes en immuno-électrophorèse). Ces données concordent avec la fréquence un peu plus grande dans ce groupe de l'hématurie microscopique (8 sur 31) et la diversité des lésions histologiques (5 reins normaux, 5 glomérulites membraneuses pures, 2 extra-membraneuses, 1 intercapillaire, et 6 formes intermédiaires inclassables sur 19 biopsies pratiquées).

*Sept examens de contrôle pratiqués sous traitement* pour des protéinuries de 0,10 à 1 g n'ont montré aucun des aspects de la protéinurie physiologique mais des tracés sensiblement non modifiés bien que le taux protéique soit plus faible.\*

*Groupe III* : sur les 54 examens pratiqués pour 34 malades de ce groupe, les tracés électrophorétiques correspondent à une filtration nettement moins sélective que pour les groupes précédents. En effet, si l'albumine est toujours prédominante sur papier et les  $\alpha_2$  globulines dans l'ensemble moins importantes que les  $\alpha_1$ , presque toutes ces protéinuries comportent des  $\gamma$  globulines (49 sur 54 en immuno-électrophorèse), des  $\beta_2$  A (22 sur 54), et même des haptoglobulines polymères (15 sur 54) et des  $\alpha_2$  M (25 en quantité importante et 8 à l'état de traces).

Les lésions histologiques observées dans ce groupe sont en général de type prolifératif (cf. tableau 5). L'hématurie microscopique n'a été notée que dix-sept fois, ce signe est donc beaucoup moins fréquent que la présence de protéines de poids moléculaire supérieur à 100 000 dans ce type de syndrome néphrotique.

\* cf figure 9 page 66

TABLEAU 3  
LES PROTÉINURIES DES SYNDROMES NÉPHROTIQUES

| Nb.                                                                                | Rapport $\alpha_1/\alpha_2$ |         |       | Taux des $\gamma$ |          |           | Hp. Immuno. | Hp. Poly. | $\beta_2 A$ | $\gamma$ | $\alpha_2 M$ | Hématurie<br>Micro. |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|-------|-------------------|----------|-----------|-------------|-----------|-------------|----------|--------------|---------------------|-------|
|                                                                                    | $0 < 1$                     | $1 < 2$ | $> 2$ | 0 à 4 %           | 4 à 10 % | $> 10 \%$ |             |           |             |          |              |                     |       |
| Groupe I                                                                           | 44                          | 2       | 11    | 13                | 20       | 10        | 0           | 13/44     | 1           | 2/44     | 11/44        | 6/44                | 3/44  |
| Groupe II                                                                          | 31                          | 8       | 17    | 6                 | 21       | 7         | 3           | 24/31     | 5           | 6/31     | 23/31        | 10/31               | 8/31  |
| Groupe III                                                                         | 54                          | 6       | 30    | 15                | 27       | 19        | 5           | 49/54     | 14          | 22/54    | 49/54        | 26 (+7)/54          | 17/54 |
| Groupe IV<br>Comprenant :<br>G. N. S. H. R.<br>G. N. S. M.<br>G. N. C.<br>I. R. C. | 62                          | 18      | 36    | 6                 | 6        | 26        | 29          | 53/62     | 36          | 40/62    | 56/62        | 47/62               | 42/62 |
|                                                                                    | 9                           | 2       | 6     | 1                 | 1        | 7         | 1           | 9/9       | 4           | 4/9      | 7/9          | 8/9                 | 8/9   |
|                                                                                    | 14                          | 6       | 7     | 1                 | 1        | 2         | 11          | 11/14     | 9           | 10/14    | 13/14        | 13/14               | 13/14 |
|                                                                                    | 24                          | 7       | 14    | 3                 | 4        | 14        | 5           | 21/24     | 11          | 15/24    | 22/24        | 20/24               | 16/24 |
|                                                                                    | 15                          | 3       | 9     | 1                 | 0        | 3         | 12          | 12/15     | 12          | 11/15    | 14/15        | 6/15                | 7/15  |

Légende. — Le groupe IV représente l'ensemble des syndromes néphrotiques rencontrés dans les quatre cadres cliniques suivants :

G. N. S. H. R. : Glomérulo néphrite subaiguë hématurique récidivante.

G. N. S. M. : Glomérulo néphrite subaiguë maligne.

G. N. C. : Glomérulo néphrite chronique.

I. R. C. : Insuffisance rénale chronique.

Le nombre indiqué au dénominateur et en petits caractères représente le nombre d'électrophorèses sur lesquelles la présence ou l'absence de la protéine étudiée pouvait être affirmée sans erreur, en immuno-électrophorèse et en gel d'amidon dans les conditions exposées dans la première partie.

*Groupe IV* : a titre de comparaison nous réunissons dans ce groupe les syndromes néphrotiques apparus au cours de l'évolution de diverses néphropathies qui seront étudiées plus loin. Il s'agit de :

9 électrophorèses dans 9 cas de glomérulo-néphrite subaiguë hématurique récidivante (G.N.S.H.R.),

14 électrophorèses dans 12 cas de glomérulo-néphrite subaiguë maligne (G.N.S.M.),

24 électrophorèses dans 18 cas de glomérulo-néphrite chronique (G.N.C.),

15 électrophorèses dans 12 cas d'insuffisance rénale chronique (I.R.C.)

Les protéinuries de ce groupe sont pour la plupart du type de filtration non sélective : le taux de  $\gamma$  globulines sur papier est plus élevé, les protéines de fort poids moléculaire sont souvent présentées, à l'exclusion toutefois des  $\beta$  lipo-protéines.

Ces données confirment pour la plupart d'entre elles, les études des protéinuries des syndromes néphrotiques : la prédominance de l'albumine et de la sidérophiline, l'excrétion préférentielle des  $\alpha_1$  par rapport aux  $\alpha_2$  globulines, avec rapport  $\alpha_1/\alpha_2$  inversé dans l'urine par rapport au sérum, sont signalées par la plupart des auteurs qui ont utilisé l'électrophorèse sur papier (28-33-103-155-263-319).

La présence en immuno-électrophorèse de 2 lignes  $\alpha_1$  dont l'une correspond au séromucoïde  $\alpha_1$  (préalbumine lente en gel d'amidon) se retrouve dans presque tous ces syndromes néphrotiques (79 sur 129 dans les 3 premiers groupes). L'haptoglobine et une ou deux lignes en position inter- $\alpha$  sont fréquemment observées (PATTÉ 287, BISERTE 28).

Le résultat le plus valable est la corrélation qui apparaît à la lecture du tableau 3 entre la réponse à la corticothérapie et l'élimination de globulines d'un poids moléculaire supérieur à 85 000. En effet la proportion de protéinuries avec  $\gamma$  et  $\alpha_2$  M augmente régulièrement du groupe I au groupe IV. Cette constatation s'applique à l'ensemble d'un groupe et ne permet pas de porter un pronostic précis sur un cas particulier ; elle n'en est pas moins fondamentale car, dans le cadre clinique des syndromes néphrotiques primitifs étudiés, aucun signe clinique ou biologique ne permettait avant la ponction biopsie de prévoir l'évolution sous traitement. Il est satisfaisant de constater que les syndromes

néphrotiques avec hématurie microscopique ou insuffisance rénale (groupe IV) sont ceux qui ont la protéinurie la moins sélective.

Ces résultats concordent avec ceux obtenus par la mesure de la clearance des fractions protéiques : les variations de sélectivité d'un groupe à l'autre sont plus nets dans notre étude que dans celle de CAMERON (180), un peu moins significatives cependant que dans celle de SQUIRE et SOOTHILL (360-353). Par l'immuno-électrophorèse et l'ultra-centrifugation, MAIORCA et SCARPIONI (234-236) aboutissent aux mêmes conclusions.

## 2° Les glomérulo-néphrites aiguës.

16 cas de glomérulo-néphrites aiguës (12 chez l'enfant, 4 chez l'adulte) ont été sélectionnés d'après les critères suivants : syndrome urinaire et œdèmes survenant plus de 8 jours après une angine chez un sujet indemne d'antécédent rénal, positivité des tests d'inflammation et élévation des anticorps streptococciques ; l'électrophorèse était effectuée dans les trois semaines suivant le début clinique. Nous y joignons 12 électrophorèses pratiquées dans 11 cas de glomérulo-néphrite « infectieuse » avec seulement un syndrome urinaire typique (oligurie, hématurie, albuminurie) sans syndrome néphrotique. Sur deux biopsies pratiquées au stade aigu, l'une montre une glomérulite parcellaire, l'autre une glomérulite proliférative mixte, endo et extra-capillaire.

Ces deux groupes sont semblables quant au taux et à l'aspect électrophorétique de la protéinurie. Par contre des différences considérables apparaissent selon la chronologie de l'examen par rapport au début clinique.

Pendant la période aiguë, 16 électrophorèses pratiquées chez 16 malades ayant une protéinurie de l'ordre de 1 g par 24 heures, montrent des *tracés de filtration non sélective*, avec sur papier A/G inférieur à 1 ( $8/16$ ),  $\gamma$  supérieures 10 % ( $11/16$ ) ; en immuno-électrophorèse et gel d'amidon :  $\alpha_2$  M ( $12/16$ ), parfois haptoglobulines polymères ou même  $\beta$  lipoprotéines ( $2/16$ ).

Après ce stade initial, lorsque le taux protéique urinaire diminue, l'aspect électrophorétique est très modifié\* : nous le décrirons à partir de 27 électrophorèses pratiquées du dixième au centième jour après le début clinique de la néphrite aiguë. 17 sont des tracés de protéinurie physiologique pure correspondant à des concentrations protéiques urinaires de 0,05 à 0,40 ‰, donc

\* cf figure 9 page 66

parfois détectables par les moyens de routine. Les 10 autres tracés sont une superposition de protéinurie physiologique et de protéinurie non sélective. Si l'on suit l'évolution de l'aspect électrophorétique dans le temps comme nous l'avons fait par des examens répétés chez trois malades, on observe d'abord un appauvrissement du tracé avec disparition de certaines lignes  $\alpha_1$  et inter- $\alpha$ . Puis, lorsque le taux protéique urinaire est autour de 0,50 ‰, apparaissent les lignes caractéristiques de la protéinurie physiologique, accompagnées d'albumine et de sidérophiline à des taux anormalement élevés pour une protéinurie physiologique, ainsi que des protéines de poids moléculaire plus élevé ( $\beta_2$  A,  $\gamma$  et  $\alpha_2$  M) qui témoignent de la non sélectivité de cette protéinurie. A la fin seules des traces d' $\alpha_2$  M s'ajoutent à la protéinurie physiologique, cette anomalie est souvent la dernière à disparaître. *Bien qu'il n'y ait pas de parallélisme absolu pour un même malade entre l'existence d'une hématurie microscopique et la présence de petites quantités de macromolécules dans l'urine, il semble que la constatation de l'un ou l'autre de ces deux signes empêche de parler de guérison. Inversement l'apparition très précoce d'un tracé de protéinurie physiologique pur au décours d'une glomérulo-néphrite aiguë peut-être considérée comme un signe de guérison plus valable que la simple absence de protéinurie détectée par les moyens habituels.*

Par contre la constatation dans ces cas d'une protéinurie de type physiologique pur n'est évidemment pas un argument de pronostic favorable à lointaine échéance, il permet seulement, en cas de reprise évolutive de parler de récurrence et non de rechute et de préciser que l'évolution ne s'est pas faite en un seul temps. Nos malades n'ont pas été suivis assez longtemps pour qu'on puisse affirmer autre chose.

### 3° Les glomérulo-néphrites subaiguës hématuriques récidivantes (G.N.S.H.R.).

Ce groupe se définit cliniquement par l'existence d'hématurie microscopique et parfois macroscopique avec une protéinurie de taux modéré et des fonctions rénales normales. Il s'agit le plus souvent d'une modalité évolutive des glomérulo-néphrites aiguës : les poussées hématuriques persistent pendant plusieurs mois, voire des années, mais l'évolution immédiate au cours des premières années est dans l'ensemble bénigne.

TABLEAU 4  
LES PROTINURIES DES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES

| Nb.                                              | Taux Protéinurie |       |     |     | Rapport $\alpha_1/c_2$ |    |    |    | Taux des $\gamma$                                       |                                  |                                                             |                                                             | (1)   (2)   (3)   (4)   $\alpha_2 M$ |        |             |          |              | Addis.<br>> 500 |
|--------------------------------------------------|------------------|-------|-----|-----|------------------------|----|----|----|---------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-------------|----------|--------------|-----------------|
|                                                  | < 0,1            | ~ 0,5 | ~ 1 | ~ 1 | 0                      | 1  | 2  | 2  | 0 à 4<br>10 <sup>0</sup> à 10 <sup>0</sup> <sub>0</sub> | 4 à 10 <sup>0</sup> <sub>0</sub> | 10 <sup>0</sup> <sub>0</sub> à 10 <sup>0</sup> <sub>0</sub> | 10 <sup>0</sup> <sub>0</sub> à 10 <sup>0</sup> <sub>0</sub> | Hp. I.                               | Hp. P. | $\beta_2 A$ | $\gamma$ | $\alpha_2 M$ |                 |
| G.N.S.H.R.                                       | 62               | 6     | 22  | 13  | 20                     | 24 | 27 | 10 | 4                                                       | 32                               | 22                                                          |                                                             | 40/62                                | 17     | 22/62       | 40/62    | 40/62        | 52/62           |
| G.N.S.M.                                         | 32               | 0     | 1   | 2   | 29                     | 13 | 14 | 4  | 1                                                       | 6                                | 25                                                          |                                                             | 26/32                                | 15     | 21/32       | 32/32    | 26/32        | 31/32           |
| G.N.C.<br>dont :<br>64 sans I.R.<br>24 avec I.R. | 88               | 3     | 15  | 20  | 50                     | 15 | 44 | 17 | 20                                                      | 35                               | 31                                                          |                                                             | 58/87                                | 17     | 33/87       | 72/87    | 49/87        | 38/88           |
|                                                  | 64               | 2     | 9   | 17  | 36                     | 15 | 35 | 12 | 19                                                      | 28                               | 15                                                          |                                                             | 40/62                                | 12     | 32/62       | 50/62    | 32/62        | 25/62           |
|                                                  | 24               | 1     | 6   | 3   | 14                     | 0  | 9  | 15 | 1                                                       | 7                                | 16                                                          |                                                             | 18/23                                | 5      | 11/23       | 22/23    | 17/23        | 13/24           |
| I.R.C.                                           | 74               | 1     | 7   | 9   | 55                     | 29 | 31 | 11 | 2                                                       | 13                               | 57                                                          |                                                             | 57/74                                | 24     | 24/74       | 63/74    | 27/74        | 30/74           |

- (1) Ligne d'haptoglobine nettement visible en immuno-électrophorèse.  
 (2) Hp P — présence d'haptoglobines polymères en gel d'amidon.  
 (3) La présence de  $\beta_2 A$  visible est appréciée à la fois sur l'immuno et l'amidon.  
 (4)  $\gamma$  très nettes en immuno-électrophorèse.

L'aspect histologique étudié par 25 biopsies apparaît sur le tableau 5 ; on trouve des lésions diverses : 3 glomérulites parcel-laires, 6 prolifératives endocapillaires, 4 prolifératives extra-capillaires, 3 intercapillaires, 5 glomérulites membrano-endothé-liales, une lésion vasculaire.

51 malades appartiennent à ce groupe, 6 d'entre eux (9 électrophorèses) ont présenté un syndrome néphrotique épisodique au cours de l'évolution (cf. tableau 3). L'aspect électro-phorétique de ces protéinuries est légèrement hétérogène (tableau 4) ; en effet, certains examens ont été pratiqués au cours des pous-sées évolutives, d'autres au contraire dans l'intervalle des épisodes hématuriques, alors qu'aucune protéinurie n'était cliniquement décelable. Il est important de souligner que *nous n'avons jamais rencontré dans ces cas* (13 examens) *de protéinurie physiologique à l'état pur* et qu'il y avait toujours des proportions d'albumine et de sidérophiline anormalement élevées, de l' $\alpha_2$  M et slow  $\alpha_2$  (7 sur 13), des  $\gamma$  globulines importantes (8 sur 13).

Les 62 électrophorèses faites dans ce groupe montrent des tracés de filtration peu sélective, aucun signe particulier ne permet de les distinguer des autres néphropathies glomé-rulaires, en particulier des syndromes néphrotiques du groupe III et des glomérulo-néphrites subaiguës malignes, hormis des variations de sélectivité valables pour des groupes de malades, mais pas pour des cas particuliers.

#### 4° Les glomérulo-néphrites subaiguës malignes.

Ce groupe se définit cliniquement comme une néphropathie à début précis avec hématurie microscopique, albuminurie, diminu-tion de la filtration glomérulaire et surtout évolution en un seul temps vers l'insuffisance rénale terminale en un ou deux ans. Le substratum anatomique de ce syndrome est hétérogène, comme le montre le tableau 5. On trouve en effet sur 13 biopsies, 4 gloméru-lites prolifératives extracapillaires, 2 prolifératives mixtes, 2 mem-brano-endothéliales, 1 glomérulite chronique sclérosante et 4 formes intermédiaires inclassables.

Trente-deux électrophorèses ont été pratiquées pour 9 enfants et 23 adultes de ce groupe. *Les résultats sont particulièrement homo-gènes et tous les tracés sont du type de filtration non sélective.* En effet la fréquence des  $\beta_2$  A,  $\gamma$  et  $\alpha_2$  M globulines est telle que chaque protéinurie de ce groupe contient au moins deux de ces globulines.

Parfois se trouve réalisé l'aspect en « sérum dilué » avec  $\beta_2$  M et  $\beta$  lipoprotéines. Il est intéressant de noter ce que tracé de filtration non sélective reste le même pour des protéinuries de faible taux (0,20 g  $\text{‰}$  dans un cas).

Dans 6 cas il a été observé quelques éléments du tracé d'atteinte tubulaire (2 post- $\gamma$  globulines, 3 post albumine importantes, 5 fois une ligne  $\gamma$  extérieure). En réalité ces tracés n'ont rien de commun avec ceux des tubulopathies ; il s'agit d'anomalies souvent isolées dans un tracé très riche chez des malades en insuffisance rénale avancée.

Quatorze malades de ce groupe présentaient un syndrome néphrotique et sont analysés dans le tableau 3.

### 5° Les glomérulo-néphrites chroniques.

Ce cadre est difficile à définir, aussi avons-nous sélectionné 68 malades qui avaient des *antécédents cliniques de néphrite aiguë*, une protéinurie permanente et une diminution significative des clearances glomérulaires retrouvée à plusieurs mois d'intervalle.

Toutes ces néphropathies évoluent lentement vers l'insuffisance rénale avec hypertension, elles peuvent comporter un syndrome néphrotique. Certains cas cliniquement moins typiques ont été inclus dans ce cadre lorsque la biopsie montrait une glomérulo-néphrite sclérosante. Nous avons distingué schématiquement deux groupes, selon que le taux de l'urée était inférieur (64 examens) ou supérieur (24) à 0,60 g  $\text{‰}$ .

On obtient dans l'ensemble un *tracé de filtration peu sélective*, mais *plus pauvre* que celui des glomérulo-néphrites subaiguës malignes.

Sur 17 électrophorèses apparaissent des anomalies évocatrices d'atteinte tubulaire (ligne  $\gamma$  extérieure 9 sur 8, importante post-albumine 5 sur 8 post- $\gamma$  intermédiaire 4 sur 8). Il s'agit soit de signes isolés dont nous ignorons la signification, soit d'anomalies concordantes chez des malades insuffisants rénaux : chez 4 d'entre eux la biopsie a montré des lésions étendues aux tubes et au tissu interstitiel.

### 6° Les insuffisances rénales chroniques.

Bien que ce cadre clinique n'appartienne pas au chapitre des néphropathies glomérulaires, et qu'il n'ait aucun équivalent lésion-

nel précis, nous nous permettons de le citer après les glomérulonéphrites chroniques et à titre comparatif. Cette rubrique concerne des malades chroniques dont le taux d'urée demeure supérieur à 0,60 g  $\text{g}^{-1}$  et que ni l'histoire clinique ni les examens biologiques ne permettent de classer avec certitude dans les néphropathies glomérulaires ou interstitielles. Soixante-quatorze électrophorèses ont été étudiées pour soixante-cinq malades. Douze d'entre eux présentaient un syndrome néphrotique (cf tableau 3) avec tracé de protéinurie non sélective ; les autres présentaient un tracé de filtration peu sélective (cf tableau 4), avec cependant des proportions de macromolécules plus faibles que dans les glomérulonéphrites subaiguës. Au tracé habituel se superposaient dans 35 cas des signes d'atteinte tubulaire sur papier (dédoubllement des  $\alpha$ , 13/74), en immuno-électrophorèse ( $\gamma$  exétieure 28/73,  $\beta$  extérieure 27/73), en gel d'amidon (importante post-albumine 14/73, post- $\gamma$  15/73). Il n'y a dans ce cadre aucun parallélisme entre ce type de protéinurie et l'existence d'une infection urinaire ou d'une hyperleucocyturie. Par contre sur 15 contrôles anatomiques, il n'a jamais été noté d'intégrité morphologique des tubes ou du tissu interstitiel.

## B. — Résultats des électrophorèses selon la classification histopathologique.

Cent-quatre-vingt-six malades précédemment étudiés ont eu une ponction-biopsie. Seules les électrophorèses pratiquées dans les jours précédents la biopsie ont été prises en considération pour l'étude des corrélations entre la lésion histologique et le type de protéinurie. La classification histopathologique adoptée est celle décrite par MERIEL, TRAEGER et collaborateurs au 34<sup>e</sup> Congrès de Médecine (Lyon, 1963 256). Il s'agit dans tous les cas de ponction-biopsies percutanées, les coupes ont été étudiées en microscopie optique.

Les corrélations anatomocliniques pour ces cent-quatre-vingt-six malades sont exposées dans le tableau 5, où nous avons cité, à côté des néphropathies glomérulaires, les néphro-angioscléroses bénignes, dans la mesure où une telle lésion peut-être rencontrée dans les cadres cliniques que nous étudions.

Toutes les protéinuries de ces néphropathies avec atteinte glomérulaire initiale ou prédominante ont des tracés électro-

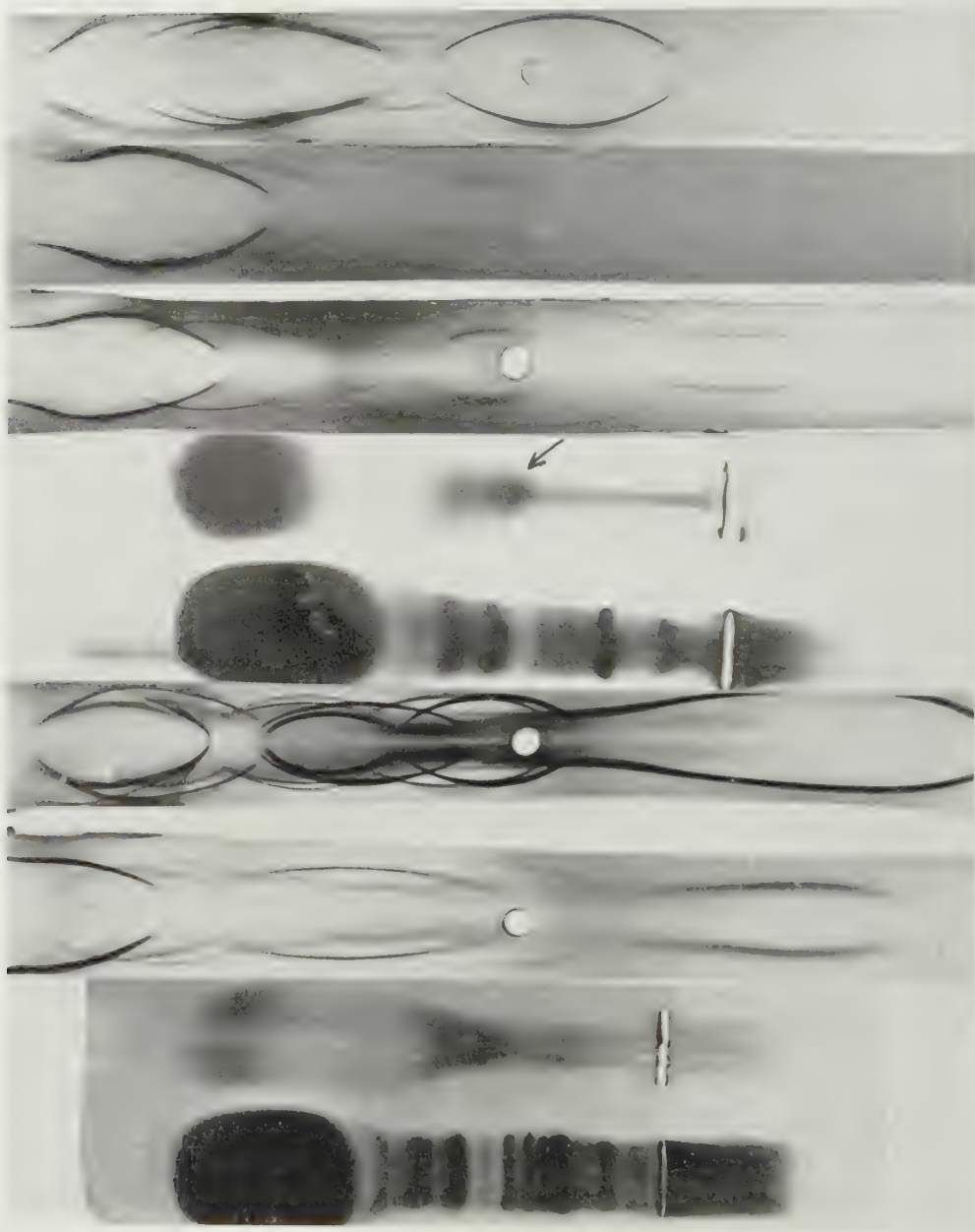
TABLEAU 5  
CORRÉLATIONS ANATOMO-CLINIQUES

|                                | S.N.<br>Groupe I | S.N.<br>Groupe II | S.N.<br>Groupe III | G.N.A. | G.N.S.H.R. | G.N.S.M. | P. Scq. | P. Isolé | G.N.C. | Dircs | Total |
|--------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|--------|------------|----------|---------|----------|--------|-------|-------|
| 1. Rein normal .....           | 10               | 5                 | 3                  | 1      |            |          | 1       | 5        |        | 4     | 29    |
| 2. G. Parcellaire .....        | 2                |                   | 1                  | 1      | 3          |          | 5       |          | 3      | 3     | 18    |
| 3. G. Membraneuse pure ..      | 4                | 5                 |                    |        |            |          |         |          |        | 2     | 11    |
| 4. G. extra membraneuse....    |                  | 2                 | 3                  |        |            |          |         | 1        | 1      |       | 7     |
| 5. G. prol. endocap. ....      |                  |                   | 2                  |        | 6          |          | 2       |          |        | 2     | 12    |
| 6. G. proliférative mixte ...  |                  |                   | 1                  | 1      |            | 2        |         |          |        |       | 4     |
| 7. G. prol. extracap. ....     |                  |                   | 1                  |        | 4          | 4        |         |          |        |       | 9     |
| 8. G. membrano-endoth. ..      |                  |                   | 9                  |        | 5          | 2        |         |          | 5      | 1     | 22    |
| 9. G. proliférative inter. ... |                  | 1                 |                    |        | 3          |          |         | 3        | 5      | 3     | 15    |
| 10. G. lobulaire + M.E. ....   |                  |                   | 2                  |        |            |          |         |          | 2      |       | 4     |
| 11. G. lobulaire pure .....    |                  |                   |                    |        |            |          |         | 1        | 3      | 2     | 6     |
| 12. F. intermédiaires. ....    |                  | 6                 | 8                  |        | 3          | 4        |         |          | 7      | 2     | 30    |
| 13. G. chronique sclérosante.. |                  |                   | 1                  |        |            | 1        | 1       |          | 6      | 3     | 12    |
| 14. N.A.S.B. ....              |                  |                   |                    |        | 1          |          |         | 1        |        | 5     | 7     |
| TOTAL .....                    | 16               | 19                | 31                 | 3      | 25         | 13       | 9       | 11       | 32     | 27    | 186   |

Tableau 6  
LES PROTÉINURIES SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE

|                                               | Nb. | Taux Protéinurie |       |     |     | Rapport<br>$\alpha_1/\alpha_2 < 1$ | $\gamma > 10\%$ | (1) I<br>Hp. Im. | (2) Poly<br>Hp. | (3)<br>$\beta_2A$ | (4)<br>$\gamma$ | $\alpha_2M$ | Addis.<br>> 5 000/mn |
|-----------------------------------------------|-----|------------------|-------|-----|-----|------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------|----------------------|
|                                               |     | < 0,1            | < 0,5 | < 1 | > 1 |                                    |                 |                  |                 |                   |                 |             |                      |
| Rein normal .....                             | 29  | 8                | 4     | 2   | 14  | 6/28                               | 3/29            | 12/29            | 3               | 2/29              | 12/29           | 6/29        | 4/29                 |
| G. N. parcellaires .....                      | 18  | 1                | 3     | 5   | 8   | 6/16                               | 7/18            | 10/18            | 2               | 3/18              | 4/18            | 6/18        | 8/18                 |
| G. N. membraneux et<br>extra-membraneux ..    | 18  | 0                | 1     | 2   | 6   | 2/16                               | 3/18            | 13/18            | 5               | 4/18              | 15/18           | 7/18        | 3/18                 |
| G. N. prolifératives ....                     | 66  | 1                | 12    | 16  | 36  | 19/65                              | 25/66           | 51/66            | 20              | 28/66             | 52/66           | 35/66       | 45/66                |
| G. N. lobulaires et<br>F. intermédiaires .... | 36  | 1                | 6     | 3   | 26  | 15/36                              | 7/36            | 30/36            | 12              | 15/36             | 28/36           | 24/36       | 20/36                |
| G. N. chroniques sclé-<br>rosantes .....      | 11  | 1                | 0     | 1   | 9   | 3/11                               | 5/11            | 7/11             | 2               | 4/11              | 9/11            | 8/11        | 6/11                 |

- (1) Nette ligne d'haptoglobine en immuno.  
(2) Haptoglobine polymère en gel d'amidon (le nombre de sérums contenant des haptoglobines polymères n'a pas été mesuré).  
(3)  $\beta_2A$  nette en immuno-électrophorèse.  
(4)  $\gamma$  nette en immuno-électrophorèse.



phorétiques de filtration plus ou moins sélective, ce qui implique une prédominance de l'albumine (A/G urinaire supérieur à 1) et de la sidérophiline, une ou deux lignes  $\alpha_1$  dont le séromucoïde  $\alpha_1$ , de l'haptoglobine, et des proportions plus ou moins élevées de  $\beta_2$  A,  $\gamma$  et  $\alpha_2$  globulines.

Les taux des protéinuries et la fréquence des globulines permettant d'apprécier la sélectivité de la filtration sont indiquées dans le tableau 6 où, pour des raisons de commodité, nous avons réuni entre elles les glomérulites prolifératives (endocapillaire, extra-capillaire, mixte, intercapillaire ou axiale, membrano-endothéliale). Aucune différence notable n'étant apparue entre les protéinuries des glomérulites membraneuses et extra-membraneuses, nous les avons réunies sur une même ligne. *Bien qu'aucun critère formel ne permette d'individualiser les protéinuries de chaque type histologique étudié, on constate cependant une diminution régulière de la sélectivité de la filtration protéique selon l'ordre suivant : rein optiquement normal, glomérulites membraneuses et extramembraneuses, glomérulites prolifératives.* Les deux derniers groupes — glomérulites lobulaires et formes intermédiaires, glomérulo-néphrites chroniques sclérosantes — représentent un stade intermédiaire entre la protéinurie sélective et non sélective.

Un cas particulier est celui des glomérulites intercapillaires ou axiales. Sur 15 malades de ce groupe, 4 seulement avaient un syndrome néphrotique. Pour des taux protéiques urinaires inférieurs à 1 g ‰ (12/15), nous avons obtenu des tracés de filtration

Figure 9. — De haut en bas :

- 1° Syndrome néphrotique à protéinurie très sélective ; taux protéique 5 g ‰. Immuno des urines seulement.
- 2° Même malade après 2 mois de traitement par les corticoïdes : aspect de protéinurie physiologique avec albumine anormalement importante et sidérophiline nettement visible à gauche du trou d'inclusion. Protéinurie 0,10 g ‰, non détectable : rémission incomplète.
- 3° Même malade 15 jours avant une rechute. Pas de protéinurie décelable, taux 0,05 g ‰ (amido-Schwartz). L'albumine et la sidérophiline sont en proportion plus grande.
- 4° Aspect au même moment des urines et du sérum en gel d'amidon. La flèche signale la zone  $\beta_c$  (sidérophiline).
- 5° Protéinurie séquellaire 15 jours après une glomérulonéphrite aigue. Pas de protéinurie décelable par les moyens habituels, taux 0,10 g ‰ (amido-Schwartz), urines concentrées à 40 g ‰. Le tracé est un mélange de protéinurie physiologique et de protéinurie de filtration non sélective avec  $\gamma$  et  $\alpha^3$  M.
- 6° Même malade au même moment. Une nette ligne slow  $\alpha_2$  en gel d'amidon interdit de parler de protéinurie physiologique pure.

peu sélective avec  $\gamma$  globulines ( $1\frac{3}{15}$ ) haptoglobine nette ( $11\frac{1}{15}$ ),  $\alpha_2$  M ( $10/15$ ). Rien ne semble distinguer ces protéinuries de celles des autres glomérulites prolifératives.

Il est donc impossible de mettre en évidence, avec nos techniques, des différences aussi nettes entre les types anatomiques que celles obtenues avec la mesure des clearances protéiques par SQUIRE et SOOTHILL (33-156) et par CAMERON (180). Ces auteurs distinguent trois sortes de lésions anatomiques : les « minimal changes » qui ont une protéinurie très sélective, les glomérulites prolifératives à protéinurie peu sélective, et enfin les glomérulites « membraneuses » à protéinurie non sélective. ROBSON (résultats non publiés 312) avec le même dosage immuno-chimique, situe les formes membraneuses entre les deux autres. Autant qu'on puisse comparer nos résultats avec ceux de ces auteurs, nous apporterions plutôt des arguments à cette deuxième hypothèse.

En définitive, dans l'état actuel des techniques que nous utilisons, il semble prématuré de vouloir établir des corrélations précises entre les lésions histologiques et les caractéristiques des protéinuries correspondantes. On doit se contenter de signaler des différences d'un groupe à l'autre, sans pouvoir prévoir par l'électrophorèse, la nature exacte de la lésion pour un même malade.

## CHAPITRE II

### NÉPHROPATHIES TUBULAIRES ET INTERSTITIELLES

#### A. — Les tubulopathies.

Ce groupe comporte 21 malades dont les protéinuries ont été étudiées par 29 électrophorèses. Cinq de ces observations ont été publiées dans la thèse de FALT (102). Il s'agit de tubulopathies congénitales correspondant à des déficits enzymatiques divers et souvent multiples :

- une acidose tubulaire d'Albright,
- un syndrome de Lowe,
- une tubulopathie complexe avec diabète phosphaté sodique et potassique,
- une insuffisance tubulaire secondaire à une maladie de Wilson,
- une galactosémie congénitale.

Nous y joignons trois tubulopathies congénitales complexes comportant pour deux d'entre elles une hyperamino-acidurie et un diabète potassique, ainsi qu'une hypercalciurie idiopathique.

Enfin nous avons placé dans le même cadre (tableau 7) un cas de rein kaliopénique, un « rein hypercalcémique » transitoire et une hyperparathyroïdie avec néphrocalcinose sans aucun signe d'infection urinaire.

Tous ces malades ont un tracé d'atteinte tubulaire schématique tel que nous l'avons décrit dans la première partie de ce

travail. Ce type de protéinurie est retrouvé à plusieurs examens au cours de l'évolution, mais il peut varier dans le temps et même disparaître pour faire place dans 2 cas à une protéinurie physiologique (galactosémie congénitale revue 14 mois après le premier examen, et rein hypercalcémique transitoire revu 3 semaines après le début). Ce type de protéinurie ne correspond pas à tous les déficits enzymatiques tubulaires : ainsi dans quatre cas de diabète rénal (3 de type A avec TmG abaissé et un de type B avec abaissement du seuil minimum de réabsorption), nous avons obtenu des tracés de protéinurie physiologique pure.

La valeur séméiologique de l'électrophorèse urinaire dans les tubulopathies a été soulignée par BUTLER et FLYNN (58-60). Cet examen simple et non traumatisant prend toute sa valeur dans les enquêtes génétiques : *par deux fois, des électrophorèses pratiquées à titre systématique dans la fratrie de nos malades ont révélé des tubulopathies totalement latentes.*

Aussi accordons-nous une très grande valeur à l'électrophorèse urinaire dans le diagnostic et le dépistage des tubulopathies. En effet, l'aspect électrophorétique de ces protéinuries ne peut être confondu avec aucun autre. Par contre il est très important de souligner que la totalité des anomalies propres à l'atteinte tubulaire n'existe pas nécessairement au même moment dans la même urine. De plus les tracés peuvent se modifier d'une période à l'autre chez un même malade. La diversité des tubulopathies étudiées ne nous permet pas de préciser la topographie lésionnelle proximale ou distale, ou le déficit enzymatique, qui s'accompagnent plus volontiers de ce genre de protéinurie.

## B. — Insuffisances rénales aiguës.

Nous avons étudié les protéinuries de 13 malades présentant une insuffisance rénale aiguë post abortum (22 examens) et de 14 sujets atteints d'insuffisance rénale aiguë de causes variées (insuffisances rénales fonctionnelles par vomissements, anuries après pyélographie ascendante, décollement placentaire, collapsus cardiovasculaire, anévrisme disséquant de l'aorte, glomérulo-néphrites aiguës malignes, nécrose corticale).

Cette étude ne présente aucun intérêt pratique et n'a en particulier aucune valeur pronostique : nous avons observé des tracés très anormaux au troisième mois d'évolution chez des sujets qui ont guéri sans séquelle, et nous ignorons si ce type de protéi-

TABLEAU 7 — PROTÉINURIES DES NÉPHROPATHIES TUBULAIRES ET INTERSTITIELLES

|                                               | Tubulopathies | I. R. A. | Pyélonéphrites chroniques | Hypertension par P. N. | P. N. confirmée par P. B. R. |
|-----------------------------------------------|---------------|----------|---------------------------|------------------------|------------------------------|
| Nombre de malades .....                       | 17            | 27       | 34                        | 19                     | 11                           |
| Nombre d'exams .....                          | 25            | 30       | 47                        | 21                     | 11                           |
| Taux protéique :                              |               |          |                           |                        |                              |
| < 0,1 .....                                   | 1/15          | 7        | 2                         | 0                      | 2                            |
| 0,1 < 0,5 .....                               | 1             | 10       | 5                         | 7                      | 1                            |
| 0,5 < 1 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub> ..... | 3             | 6        | 12                        | 2                      | 3                            |
| > 1 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub> .....     | 10            | -        | 15                        | 10                     | 5                            |
| Concentration de travail :                    |               |          |                           |                        |                              |
| < 10 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub> .....    | 0             | 0        | 0                         | 0                      | 0                            |
| 10 à 30 .....                                 | 3             | 3        | 4                         | 1                      | 2                            |
| > 30 g <sup>0</sup> / <sub>100</sub> .....    | 12            | 27       | 43                        | 18                     | 9                            |
| PAPIER :                                      |               |          |                           |                        |                              |
| Dédoublement $\alpha_2$ .....                 | 11/15         | 19       | 22/47                     | 9/21                   | 6/11                         |
| Dédoublement $\beta$ .....                    | 4/15          | 14       | 24/47                     | 11/21                  | 2/11                         |
| Post $\gamma$ .....                           | 2/15          | 4        | 7/47                      | 2/21                   | 2/11                         |
| IMMUNO :                                      |               |          |                           |                        |                              |
| $\gamma$ imm. ....                            | 13/15         | 27/30    | 43/47                     | 20/21                  | 10/11                        |
| $\beta_2$ A .....                             | 4/15          | 10/30    | 16/47                     | 6/21                   | 3/11                         |
| $\alpha_2$ M .....                            | 7/25          | 7/30     | 16/47                     | 5/21                   | 2/11                         |
| $\beta$ ext. ....                             | 18/25         | 19/30    | 26/47                     | 9/21                   | 5/11                         |
| $\beta_2$ ext. ....                           | 15/25         | 9/30     | 15/47                     | 3/21                   | 4/11                         |
| $\gamma$ ext. ....                            | 22/25         | 12/30    | 26/47                     | 12/21                  | 7/11                         |
| AMIDON :                                      |               |          |                           |                        |                              |
| Post albumine .....                           | 19/25         | 19/30    | 23/47                     | 11/21                  | 4/11                         |
| Post $\gamma$ .....                           | 21/25         | 16/30    | 14/47                     | 4/21                   | 2/11                         |
| TRACÉ TUBULAIRE :                             |               |          |                           |                        |                              |
| 1 = pur ou prédominant .....                  | 25/25         | 23/30    | 23/47                     | 8/21                   | 5/11                         |
| 2 = associé .....                             | 0             | 6/30     | 17/47                     | 10/21                  | 4/11                         |
| Total 1 et 2 .....                            | 25/25         | 29/30    | 40/47                     | 18/21                  | 9/11                         |

nurie peut persister plus longtemps encore. A l'inverse, pour les formes les plus bénignes, la protéinurie physiologique réapparaît en quinze à vingt jours, peut-être plus tôt. Par contre l'analyse de ces protéinuries a une valeur incontestable sous l'angle physiopathologique, puisque l'on peut distinguer par l'électrophorèse deux périodes : la première correspond aux premiers jours de la reprise de diurèse (6 examens), elle est caractérisée par un tracé de filtration non sélective avec un aspect de sérum dilué dans les urines. La deuxième phase correspond à la période de polyurie avec défaut de concentration urinaire, perte de calcium et de potassium ; elle est caractérisée par l'existence quasi constante (29 cas sur 30) de signes électrophorétiques d'atteinte tubulaire dans chacune des trois techniques utilisées. Cet aspect a été considérée comme « pur » ou prédominant à vingt-trois reprises, et la totalité des malades étudiés a présenté à un moment de l'évolution des signes électrophorétiques d'atteinte tubulaire. Le seul examen qui fait exception est une protéinurie physiologique.

### C. — Les néphrites interstitielles.

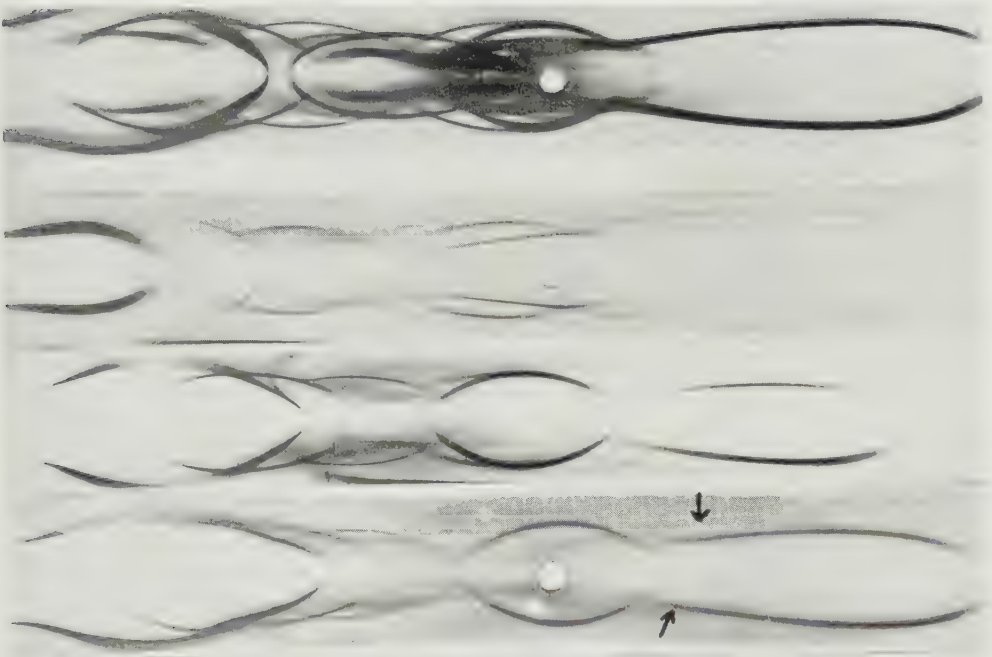
#### 1° Pyélonéphrites aiguës.

Quatre protéinuries ont été analysées pendant la phase aiguë initiale avec syndrome infectieux, bactériurie et pyurie, chez des malades aux reins antérieurement sains. Les urines contiennent un mélange des protéines caractéristiques de l'atteinte tubulaire, mais on ne retrouve pas dans ces cas le tracé des tubulopathies à l'état pur.

Figure 10. — Pyélonéphrites.

De haut en bas :

- 1° Sérum et urine de pyélonéphrite à tracé tubulaire presque pur. Urine associant des signes nets d'atteinte tubulaire ( $\beta$  ext. et  $\gamma$  ext.) à une protéinurie de filtration non sélective ( $\gamma$  et  $\alpha_2$  M très importantes).
- 2° Petit signes d'atteinte tubulaire (ligne  $\beta$  et  $\gamma$  ext.) sur un fond prédominant de protéinurie non sélective.
- 3° Gel d'amidon : pyélonéphrite avec atteinte tubulaire nettement prédominante.
- 4° Remarquer l'importance des pré et post-albumines, le bloc  $\beta_c$  différent de la bande de la sidérophiline de même mobilité dans le sérum, enfin à l'extrême droite une post- $\gamma$ -lente très nette.
- 5° Gel d'amidon : pyélonéphrite avec petits signes d'atteinte tubulaire. Noter par rapport au précédent, l'importance de l'albumine qui est nettement prédominante. Les post  $\gamma$  sont en position intermédiaire, le bloc  $\beta_c$  a le même aspect que dans les atteintes tubulaires, la pré-albumine rapide est très importante.



Urine

Serum

Huit examens de contrôle ont été pratiqués dans le mois qui suit la guérison clinique d'une pyélonéphrite aiguë. Un seul est un tracé de protéinurie physiologique pure, tous les autres associent aux lignes de la protéinurie physiologique des anomalies telles qu'un taux élevé d'albumine, de sidérophiline et de  $\gamma$  globulines. Les signes d'atteinte tubulaire par contre, disparaissent rapidement ; nous ne les avons vu persister que chez deux malades apparemment guéris, mais qui conservaient sous traitement une bactériurie pathologique. Ce fait souligne une fois de plus la valeur du tracé de protéinurie physiologique pure pour des taux protéiques urinaires inférieurs à 0,50 ‰.

### 2° Pyélonéphrites chroniques obstructives.

32 électrophorèses ont été pratiquées chez 30 malades atteints de néphrite ascendante. Ces pyélonéphrites ont été sélectionnées sur des critères très sévères qui vraisemblablement expliquent l'homogénéité de ce groupe. On connaît en effet la difficulté du diagnostic des pyélonéphrites dont aucun signe n'est pathognomonique. Nous avons tenu compte de l'histoire clinique, des renseignements fournis par l'exploration de l'arbre urinaire, de la constatation à plusieurs reprises d'une bactériurie et d'une pyurie sans que celles-ci existent nécessairement au moment où sont pratiquées les électrophorèses. Ainsi sur ces 30 cas, 21 avaient une infection urinaire, 20 une leucocyturie supérieure à 5 000 G.B./mn, 8  $\frac{1}{9}$  une concentration urinaire maximale inférieure à 1026 — les autres avaient une azotémie supérieure à 0,60 g ‰. Les protéinuries de ces malades sont caractérisées par la *superposition d'un tracé de filtration peu sélective et d'un tracé d'atteinte tubulaire* (tableau 7). Ce dernier peut être représenté par quelques anomalies caractéristiques (13/32) ou apparaître nettement prédominant (15/32), en particulier en gel d'amidon où les pré et post-albumines sont aussi importantes que l'albumine elle-même, où on note une post  $\gamma$  intermédiaire (9/32), et en immuno-électrophorèse où apparaissent les lignes  $\beta$  extérieures (18/32),  $\beta_2$  extérieures (13/32) et  $\gamma$  extérieure (17/32).

### 3° Pyélonéphrites chroniques non obstructives.

D'un diagnostic encore plus difficile que les précédentes, les pyélonéphrites chroniques non obstructives constituent un groupe un peu moins homogène quant à l'aspect électrophorétique urinaire. Néanmoins sur 15 examens fait chez 14 malades

les résultats sont sensiblement identiques, aussi avons-nous réuni pyélonéphrites obstructives et non obstructives sous une même rubrique dans le tableau 7.

Cl. LAROCHE (210b) a décrit plusieurs cas de pyonéphrose avec dysglobulinémie pseudo-myélomateuse de type B<sub>2</sub>A ou  $\gamma$ . Nous n'en avons pas rencontré dans cette série.

4° Un contrôle anatomo-pathologique a été obtenu pour 11 de ces pyélonéphrites chroniques. Il est satisfaisant de noter que dans cette petite série où les diagnostics sont indiscutables, l'aspect électrophorétique est superposable à celui de l'ensemble des pyélonéphrites chroniques (tableau 7).

#### 5° Les hypertensions par pyélonéphrite chronique.

Parmi les 44 malades étudiés ci-dessus, 19 avaient une hypertension avec diastolique supérieure à 100 mm. Rien ne les distingue quant à la protéinurie, des autres cas de pyélonéphrite chronique. Ces résultats seront comparés plus loin à ceux des hypertensions artérielles primitives.

### D. — Quelques affections des voies urinaires.

#### 1° Malformations congénitales des voies urinaires.

Il nous a semblé utile, pour mieux définir le type électrophorétique urinaire des pyélonéphrites, de le comparer aux protéinuries observées au cours de diverses affections des voies urinaires qui n'avaient apparemment aucun retentissement clinique ou biologique sur le rein lui-même (clearances de l'urée, de la créatinine et épreuves de concentration normales). Nous décrirons brièvement les protéinuries étudiées dans certaines malformations congénitales, dans les lithiases et les affections vésicales.

Dix électrophorèses ont été pratiquées dans 2 cas de rein en éponge (syndrome de Cacci-Ricci), un reflux vésico-urétéral chez une fillette de 6 ans, 5 malformations calicelles avec « calices en boules » et atrophie de la corticale, un kyste isolé du rein et une hypoplasie rénale unilatérale congénitale. Ces cas sont évidemment difficiles à isoler du cadre des pyélonéphrites, nous les avons sélectionnés sur l'absence d'insuffisance rénale, l'absence d'infection urinaire et d'hyper-leucocyturie

(8/10). Pour des protéinuries de faible taux (7/10 inférieurs à 0,50 g 0/00) on trouve une seule protéinurie physiologique. Les autres ont un tracé de filtration peu sélective avec  $\gamma$  globulines (9/10),  $\beta_2 A$  (5/10),  $\alpha_2 M$  (4/10) qui témoigne d'un retentissement rénal non décelable par les examens biologiques couramment pratiqués. Une seule biopsie faite dans ce groupe montrait un rein optiquement normal. Aucun tracé d'atteinte tubulaire n'a été observé.

### 2° Lithiases urinaires.

Chez 12 malades porteurs de lithiases rénales ou urétérales uni ou bilatérales, sans antécédent de pyélonéphrite ni signe biologique d'infection urinaire, les taux protéiques urinaires sont faibles (10/12 inférieurs à 0,50 g 0/00). L'électrophorèse montre 3 tracés de filtration peu sélective et 9 protéinuries physiologiques dont 2 pures et 7 associées à quelques anomalies. Parmi celles-ci on retient trois fois des signes d'atteinte tubulaire : il s'agit d'une néphrocalcinose sans hypercalciurie, d'une lithiase oxalique avec hyperoxalémie et d'une lithiase secondaire sur périurétérite sténosante. Il n'y a donc aucun aspect électrophorétique caractéristique des lithiases dans cette petite série de 12 cas. L'analyse de la matrice protéique des calculs (BOYCE 43) a montré l'abondance des muco-protéines ; nos techniques ne permettent pas de doser ces fractions mais nous n'avons pas observé d'élimination préférentielle des préalbumines ou des glycoprotéines.

### 3° Affections vésicales.

Nous avons analysé les protéinuries de 8 malades : 4 cystites, un épithélioma du col vésical, 2 polypes vésicaux et une bilharziose vésicale. Ce groupe hétérogène offre peu d'intérêt hormis une éventuelle confrontation avec les pyélonéphrites. Or les bases théoriques d'une telle confrontation sont *a priori* très discutables puisqu'il est pratiquement impossible de faire la preuve de l'intégrité du rein au cours des affections du bas appareil urinaire. Nous obtenons des tracés de sérum dilué sans hémoglobine ni  $\beta_2 M$  ni  $\beta$  lipoprotéines dans la bilharziose et l'épithélioma, des protéinuries physiologiques avec petits signes « d'atteinte tubulaire » pour les deux polypes. Le fait original est la constatation trois fois d'une protéinurie physiologique pure pour des cystites avec bactériurie importante et hyperleucocyturie. Ce fait mériterait d'être étudié sur un plus grand nombre de cas pour rechercher

dans quelle mesure l'électrophorèse urinaire pourrait aider à préciser l'existence et la nature de l'atteinte rénale au cours des infections des voies urinaires basses.

#### 4<sup>o</sup> Tuberculoses rénales.

Citons, sans vouloir établir de conclusion, un cas de tuberculose rénale chirurgicale (protéinurie 0,46 g/24 h, tracé de filtration non sélective sans élément tubulaire) et trois cas de tuberculose dite « médicale » (miliaire pulmonaire et rénale), avec protéinurie extrêmement peu sélective associée deux fois à des anomalies de type tubulaire.

---

Il ressort de cette analyse des néphropathies tubulaires et interstitielles une impression d'homogénéité liée à la présence dans la plupart de ces cas d'un tracé d'atteinte tubulaire. Ce tracé apparaît pur ou prédominant dans les tubulopathies et les insuffisances rénales aiguës après les premiers jours de la reprise de diurèse. Il est en règle associé à un tracé de filtration plus ou moins sélective au cours des pyélonéphrites. Il semble d'autant plus fréquent que le diagnostic de pyélonéphrite est plus assuré, mais son absence a été constatée dans cinq cas d'authentiques pyélonéphrites (sur 34) et ne permet pas d'éliminer ce diagnostic. Cette proportion est un peu plus grande dans les pyélonéphrites non obstructives que dans les pyélonéphrites obstructives. Il aurait été vraisemblablement encore plus élevé si nous avions fait état de tous les malades chez qui le diagnostic de pyélonéphrite était seulement probable. Cependant, même parmi les 11 malades dont le diagnostic était confirmé par l'anatomie pathologique, 2 n'ont présenté aucune des anomalies caractéristiques de l'atteinte tubulaire. A l'inverse nous avons noté la présence d'un certain nombre de tracés d'atteinte tubulaire, mais toujours au deuxième plan, dans des glomérulonéphrites chroniques avec insuffisance rénale et dans quelques insuffisances rénales chroniques. Ce tracé tubulaire a donc une excellente valeur d'orientation lorsqu'il existe, tandis que son absence n'est pas un argument de présomption contre le diagnostic de pyélonéphrite ; il en va de même pour la plupart des symptômes de cette affection.

### CHAPITRE III

## LES PROTÉINURIES DES NÉPHROPATHIES SPÉCIFIQUES

### 1<sup>o</sup> Néphropathies gravidiques.

Nous ne pouvons faire état dans ce cadre d'aucun cas personnel, mais les protéinuries de la femme enceinte ont été étudiées dans le même laboratoire selon les mêmes techniques (CHARVET et MANUEL 64, thèse de DELARBRE 85). La néphropathie gravidique pure est caractérisée par un tracé électrophorétique de filtration peu sélective, assez proche de celui des syndromes néphrotiques du groupe III.

### 2<sup>o</sup> Séquelles de néphropathie gravidique.

On exige habituellement, pour le diagnostic de néphropathie gravidique pure, l'absence d'antécédents rénaux, d'hypertension et de toute protéinurie avant le sixième mois de la grossesse et le retour à un état strictement normal après l'accouchement. Néanmoins, certaines malades ayant présenté une néphropathie gravidique typique, conservent dans les mois qui suivent l'accouchement une protéinurie isolée, sans hypertension, avec sédiment urinaire normal, intégrité des épreuves fonctionnelles rénales, et U.I.V. strictement normale. Nous appelons ces états « séquelles de néphropathie gravidique » tout en connaissant l'hétérogénéité de ce cadre.

Sur 11 examens pratiqués chez 8 malades, nous avons observé des protéinuries de faible taux ( $8/_{11}$  inférieures à

0,50 g/24 h) avec une seule protéinurie physiologique pure. Les autres étaient des tracés de filtration relativement sélective ( $\beta_2 A$  1/11,  $\alpha_2 M$  2/11) avec de petits éléments de protéinurie physiologique, sans aucun signe évoquant l'atteinte tubulaire. Trois P.B.R. ont montré des lésions focales de glomérulite intercapillaire ou extramembraneuse, aucun de ces trois malades n'avait de protéinurie physiologique.

Aucune conclusion ne peut être dégagée de cette petite série, mais il serait intéressant de rechercher dans quelle mesure l'électrophorèse urinaire, par la distinction qu'elle autorise entre protéinurie physiologique ou anormale, ne pourrait pas constituer un premier temps simple et non traumatisant pour décider de l'utilité d'une biopsie chez une femme qui vient d'accoucher et qui présente une protéinurie de faible taux.

### 3° Les néphropathies amyloïdes.

Parmi 25 malades très suspects d'amylose, nous en avons retenu 15 pour lesquels ce diagnostic était assuré anatomiquement par une biopsie rénale (11), rectale (1) ou par l'autopsie (3). Il s'agit de 4 amyloses primitivement rénales et de 11 amyloses secondaires à une maladie périodique (2 cas), une bacilliose pulmonaire (4 cas), un rhumatisme inflammatoire (3 cas) ou une suppuration chronique (1 cas). Toutes avaient un syndrome néphrotique et une protéinurie de filtration non sélective avec prédominance de l'albumine et de la sidérophiline, 2 lignes  $\alpha_1$ , des proportions importantes de  $\beta_2 A$  (11/15),  $\gamma$  (14/15) et un peu plus faible d' $\alpha_2 M$  (6/15). Ces résultats confirment toutes les données de la littérature qui signalent l'augmentation relative de la clearance des  $\gamma$  globulines dans l'amylose (SZPINAK 371, RICHET 308) mais n'apportent rien au diagnostic de maladie amyloïde.

### 4° Les néphropathies diabétiques.

Cinq cas de pyélonéphrite non obstructive chez des diabétiques ont été étudiées au chapitre II. Tous présentaient des signes d'atteinte tubulaire. Les néphroangioscléroses du diabétique seront analysées plus loin. Cinq syndromes cliniques de Kimelstiel-Wilson (avec rétinopathie et syndrome néphrotique) dont trois confirmés par la biopsie rénale ont été étudiés par les électrophorèses urinaires. Les protéinuries de ces malades ressemblent à

celles de l'amylose ; tracé de filtration peu sélective très voisin du groupe III de nos syndromes néphrotiques. On note deux fois la présence de  $\beta$  lipoprotéines dans les urines, fait extrêmement rare, que l'on doit rapprocher ici de l'élévation des  $\beta$  lipoprotéines dans le sérum et du taux élevé de la protéinurie (4 g/24 h). Deux fois nous avons noté des signes électrophorétiques d'atteinte tubulaire (lignes  $\beta$ ,  $\beta_2$  et  $\gamma$  extérieures, post  $\gamma$  intermédiaire). Ces deux malades avaient une hyperleucocyturie à 20 000/mn sans signe bactériologique d'infection urinaire. Mais on peut se demander s'il ne s'agissait pas d'un Kimmelstiel-Wilson associé à une pyélonéphrite, dont on connaît la fréquence chez le diabétique.

L'analyse de cette brève série confirme les résultats publiés dans ce syndrome (GASTALDI 128, SZPINAK 371).

### 5° Les néphropathies du lupus érythémateux disséminé (L.E.D.) et d'autres « collagénoses ».

Vingt-deux électrophorèses urinaires ont été pratiquées pour douze malades porteurs de L.E.D. certains, avec manifestations cliniques typiques et présence d'anticorps antinucléaires à des taux sériques supérieurs à 1/64. La néphropathie lupique a été la première manifestation chez 3 malades, mais n'est jamais restée cliniquement isolée. Ces protéinuries ont toutes un tracé de filtration non sélective et le seul point particulier, déjà signalé par STEVENS et KNOWLES (364) est l'apparition précoce de  $\gamma$  globulines en grande quantités, même lorsque le taux des  $\gamma$  sériques est normal (9/20) ou abaissé (2/20). Les  $\beta_2$  A sont fréquemment trouvées dans ces urines (12/20), enfin des globulines de faible poids moléculaire ( $\beta$  extérieure,  $\beta_2$  extérieure,  $\gamma$  extérieure 8/20) sont parfois notées, en l'absence de signe clinique de pyélonéphrite associée. Les  $\beta_2$  M n'ont jamais été décelées, peut-être pour des raisons de concentration. L'électrophorèse urinaire n'a donc aucune valeur d'orientation pour le diagnostic de L.E.D. et l'augmentation du taux des  $\gamma$  globulines urinaires n'est pas un signe spécifique. L'électrophorèse du sérum n'était guère plus valable dans cette série puisque la moitié des malades avait un taux de  $\gamma$  globulines normal ou abaissé.

Trois cas de périartérite noueuse et un cas d'artérite temporale

avec manifestations évocatrices de collagénose présentaient des protéinuries identiques à celles du L.E.D.

### **6° Les néphropathies du purpura rhumatoïde.**

Neuf électrophorèses, pratiquées chez 4 enfants atteints de purpura rhumatoïde avec augmentation des anticorps streptococciques dans le sérum, sont en tous points semblables à celles des glomérulonéphrites aiguës. Au début, c'est une protéinurie de filtration non sélective avec peu de fractions, mais des proportions importantes de  $\gamma$  globulines, puis apparaît rapidement un tracé de protéinurie physiologique avec persistance d'une nette  $\alpha_2$  M, souvent mieux visible en gel d'amidon. Six mois après le début clinique d'un purpura rhumatoïde, chez un enfant qui n'avait que des traces indosables de protéines dans les urines cette « slow  $\alpha_2$  » constituait la seule anomalie décelable sur un fond de protéinurie physiologique, sur les urines de jour et les urines de nuit.

### **7° Reins polykystiques.**

Onze polykystoses rénales ont été étudiées dont 7 avec une azotémie de base à plus de 2 g  $^0/_{00}$  et 4 avec des signes cliniques et biologiques d'infection urinaire. Il n'est donc pas surprenant d'obtenir des résultats comparables à ceux des pyélonéphrites chroniques. Le tracé d'atteinte tubulaire ne s'y trouve jamais à l'état pur, il est prédominant dans 4 cas, au deuxième plan dans 4 autres. On trouve en effet sur papier un dédoublement des  $\alpha_2$  ( $5/_{11}$ ), des  $\beta$  ( $4/_{11}$ ) et une post  $\gamma$  ( $2/_{11}$ ), en immuno-électrophorèse des lignes  $\beta$  extérieure ( $9/_{11}$ ),  $\beta_2$  extérieure ( $3/_{11}$ ) et  $\gamma$  extérieure ( $4/_{11}$ ) et en gel d'amidon, des préalbumines rapides ( $7/_{11}$ ) et des post  $\gamma$  intermédiaires ( $5/_{11}$ ). Le reste du tracé n'est pas très homogène dans cette petite série et n'offre aucun caractère particulier. Les signes d'atteinte tubulaire sont donc presque aussi fréquents dans les reins polykystiques que dans les pyélonéphrites, même en l'absence de signes d'infection urinaire ( $7/_{11}$ ). Néanmoins 3 malades n'avaient aucun signe d'atteinte tubulaire, alors que rien ni dans l'histoire clinique ni dans le tableau biologique, ne permettait de les distinguer des autres.

### 8° Néphroangiosclérose bénigne (N.A.S.B.).

Nous analyserons dans ce cadre 17 examens pratiqués chez 16 malades. Ce petit nombre s'explique par l'extrême difficulté qu'il y a à rapporter une protéinurie à une néphro-angiosclérose bénigne en éliminant avec certitude une néphropathie hypertensive. Les biopsies sont rarement indiquées dans ces cas et nous n'avons que deux contrôles histologiques. Tous les malades de ce groupe répondent aux critères suivants : hypertension avec diastolique supérieure à 100 mm, sans signe important de malignité viscérale, altérations vasculaires mais non rétiniennes au FO, certitude de la précession de l'hypertension par rapport à la protéinurie, absence d'antécédent clinique de néphropathie, et urographie intra-veineuse strictement normale. Certains de ces malades ont des signes cliniques et électriques d'insuffisance coronarienne, certains ont des thromboses des artères de l'encéphale ou des membres, la plupart enfin ont des signes biologiques dits « d'athéromatose » (élévation des  $\beta$  lipoprotéines, du test de Kunkel Phénol ou de Burnstein). Tous ces malades sont âgés de plus de 45 ans, sauf 3 porteurs d'un état prédiabétique.

Pour des taux protéiques urinaires faibles ( $13/17$  inférieurs à 0,50 g  $^{0}/_{100}$ ) nous trouvons une seule protéinurie physiologique pure et 3 associées à d'autres anomalies. Il n'y a aucun signe d'atteinte tubulaire. Dans l'ensemble la protéinurie est assez sélective, la présence d' $\alpha_2 M$  y est exceptionnelle ( $1/17$ ).

### 9° Néphroangiosclérose maligne.

Nous n'avons étudié que 10 cas de néphro-angiosclérose maligne et il est difficile de conclure à partir d'une si petite série ; nous signalerons seulement que 2 fois pour des hypertensions de chiffres élevés (260/140 et 230/130), nous avons trouvé des protéinuries physiologiques pures, et que les autres tracés sont comparables à ceux des néphro-angioscléroses bénignes : les  $\beta_2 A$  et  $\gamma$  globulines y sont souvent notées ( $8/10$  et  $9/10$ ), l' $\alpha_2 M$  y est exceptionnelle ( $1/10$ ). Jamais nous n'avons trouvé d'anomalie du type atteinte tubulaire, si minime soit-elle. Ce fait a d'autant plus de valeur que dans les 21 cas d'hypertensions par pyélonéphrites analysés au chapitre II, nous avons trouvé 18 tracés évocateurs d'atteinte tubulaire dont 8 tout à fait complets et prédominants. *Il semble donc qu'au cours d'une hypertension, la constatation d'une*

*protéinurie du type de l'atteinte tubulaire soit un argument de poids contre le diagnostic d'hypertension primitive et conduise à rechercher systématiquement une pyélonéphrite.*

#### 10° Endocardite infectieuse.

Les 6 cas étudiés ont une protéinurie de filtration non sélective avec présence de  $\gamma$  globulines ( $6/6$ ) et d' $\alpha_2$  M ( $5/6$ ) associée à des signes de protéinurie physiologique.

L'étude électrophorétique des protéinuries de ces néphropathies dites « spécifiques » est dans l'ensemble assez décevante et n'a qu'une valeur descriptive. En effet les protéinuries du lupus, de l'amylose, du syndrome de Kimmelstiel-Wilson sont très semblables et rien ne permet de les individualiser. Nous n'en dégagerons que deux points particuliers qui mériteraient une étude plus approfondie : d'une part, la constatation chez un hypertendu d'une protéinurie de type tubulaire doit faire chercher une pyélonéphrite, d'autre part l'électrophorèse permet de distinguer, pour des protéinuries de très faible taux constatées au décours d'une néphropathie, les aspects normaux et pathologiques.

## CHAPITRE IV

### LES PROTÉINURIES D'APPARENCE PRIMITIVE

Nous abandonnons dans ce chapitre les cadres cliniques ou anatomiques bien définis pour aborder un problème essentiellement pratique, mais très difficile, celui du diagnostic et du pronostic des protéinuries apparemment isolées, c'est-à-dire sans syndrome néphrotique, sans perturbation du sédiment urinaire ni des fonctions rénales. Nous décrirons, d'abord, comme référence, un groupe de protéinuries isolées qui constituent l'unique séquelle actuelle d'une glomérulonéphrite aiguë. Nous étudierons ensuite le groupe des protéinuries permanentes isolées primitives, seule manifestation d'une lésion rénale discrète et peu évolutive telle que certaines glomérulites parcellaires ou intercapillaires. Nous évoquerons enfin, à la lumière des résultats de l'analyse des deux groupes précédents, le problème des protéinuries intermittentes orthostatiques.

#### A. — Les protéinuries séquellaires.

Il s'agit de 6 enfants et 24 adultes ayant une histoire clinique très caractéristique de glomérulo-néphrite aiguë dans les mois ou les années précédentes, qui présentent des protéinuries permanentes ou intermittentes de taux modéré (inférieur à 0,50 g %/22/35) avec des fonctions rénales strictement normales et un compte d'Addis normal (31/35). La ponction biopsie, pratiquée 10 fois dans ce groupe a montré 8 lésions focales discrètes d'allure

cicatricielle et 2 proliférations intercapillaires modérées. Sur 35 examens pratiqués sur ces malades, nous ne trouvons que 3 tracés de protéinurie physiologique pure correspondant à des protéinuries à peine détectables (8, 12 et 14 cg/24 heures), il est alors plus logique de parler de guérison plutôt que de protéinurie séquellaire. Dans les 32 autres cas, *il n'a jamais été observé de tracé de protéinurie physiologique pure sur les urines de 24 heures* : les lignes de la protéinurie physiologique se superposent à des signes de tracé plus ou moins sélectif (albumine et sidérophiline abondantes, traces d' $\alpha_2$  M). Ce groupe est donc identique à celui des examens de contrôle pratiqués dans le décours immédiat d'une néphrite aiguë (cf. chapitre I) : même hétérogénéité, même protéinurie de faible taux avec des lignes de protéinurie physiologique associées à diverses anomalies, même pourcentage approximatif de tracés de filtration non sélective ( $\alpha_2$  M presque isolée), avec très peu de fractions protéiques détectables.

#### B. - Les protéinuries permanentes isolées primitives.

6 enfants et 30 adultes présentant ce type de protéinurie ont été étudiés par 41 électrophorèses. Il s'agit de protéinurie *permanente*, retrouvée sur les 4 échantillons de la journée et aux diverses recherches pendant plusieurs mois. Ces protéinuries sont *isolées*, le sédiment urinaire et la filtration glomérulaire étaient toujours normaux, hormis 4 cas d'hématurie microscopique entre 5 et 20 000 hématuries/mm, 4 concentrations inférieures à 1026 et 3 clearances de l'urée inférieures à 60 ml/mm, ce qui entre dans les limites d'erreurs relatives à ces examens. Enfin ces protéinuries sont *primitives* : ces sujets n'ont aucun antécédent rénal et l'examen clinique est négatif. 11 biopsies faites pour ces malades ont montré 5 fois un rein optiquement normal, 3 fois une glomérulite intercapillaire, 2 glomérulites extramembraneuses et une lobulaire pure. Enfin le taux des protéines urinaires est assez faible ( $0 \text{ à } 0,10 \text{ g } ^0/_{00}$  :  $4/_{41}$  -  $0,10 \text{ à } 0,50$  :  $18/_{41}$  -  $0,50 \text{ à } 1 \text{ g } ^0/_{00}$  :  $11/_{41}$  - supérieur à  $1 \text{ g } ^0/_{00}$  :  $8/_{41}$ ) et il n'y a aucun syndrome néphrotique.

Ces protéinuries n'ont pas d'homogénéité dans leur aspect électrophorétique, mais il est important de souligner d'emblée que si certaines lignes de la protéinurie physiologique apparaissent pour les albuminuries les plus discrètes, *il n'a jamais été observé de protéinurie physiologique pure dans ce cadre*. L'ensemble des tracés évoque une filtration assez sélective et la présence d'haptoglobine

(19/41) et  $\beta_2$  A (5/41) et d' $\alpha_2$  M (11/41) est relativement rare. Rien ne distingue cet aspect électrophorétique de celui des syndromes néphrotiques ; or si ces protéinuries demeurent souvent stables et isolées pendant plusieurs années, deux de nos malades ont présenté ultérieurement un syndrome néphrotique.

### C. — Les protéinuries orthostatiques.

Pour aborder le problème des protéinuries fonctionnelles nous avons pratiqué chez des sujets de moins de 20 ans, présentant une albuminurie intermittente jamais détectable au lever, 11 électrophorèses sur les urines de 24 heures, et 13 électrophorèses comparatives des « urines de jour » et des « urines de nuit ». On sait en effet qu'à l'état normal le rein élimine plus de protéines le jour que la nuit (de VRIES 89). Il est aussi connu, et nous l'avons vérifié à propos des protéinuries séquellaires, que d'authentiques lésions organiques discrètes peuvent se traduire par une protéinurie intermittente non détectable sur les urines de nuit. Inversement, M. TRAEGER dans la thèse de GRIMAUD (148) estime que la grande proportion d'antécédents infectieux et la persistance à long terme sont en faveur de l'organicité cachée de ces albuminuries intermittentes dites « fonctionnelles » et pense qu'il pourrait s'agir de glomérulonéphrites intercapillaires ou de lésions vasculaires précoces. L'électrophorèse urinaire peut-elle apporter quelque précision à ce problème ?

L'examen des urines de 24 heures montre, pour des taux protéiques faibles (inférieurs à 0,50 g 0/00 : 9/11), *un tracé de filtration peu sélective* avec  $\gamma$  globulines (8/11) et  $\alpha_2$  M (6/11). Ce résultat obtenu sur un petit nombre de cas ne serait pas valable s'il n'était corroboré par tous les travaux consacrés aux protéinuries orthostatiques, aux protéinuries d'effort et aux protéinuries lordotiques (HARTMANN et LAGRUE 158, 159, PATTÉ 287, ROWE et SOOTHILL 317).

L'étude des urines de jour, émises en orthostatisme, montre des taux protéiques beaucoup plus élevés, de 0,50 à 3 g 0/00 et confirme l'aspect électrophorétique des urines de 24 heures.

Les électrophorèses des urines de nuit permettent par contre de distinguer deux groupes, selon qu'il existe ou non un tracé de protéinurie physiologique pure. Dans 9 cas, les urines de nuit, ont, après concentration, un aspect de protéinurie physiologique

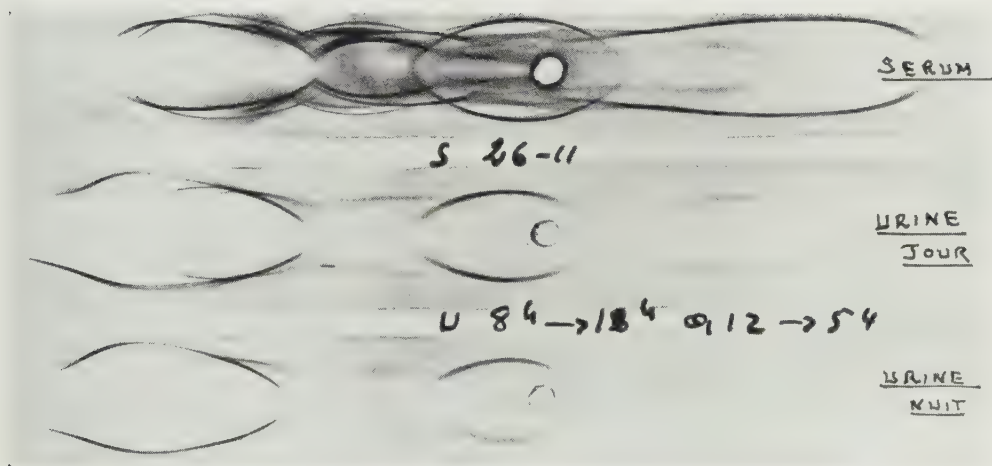


Figure 11. — Protéinurie intermittente à peine décelable (glomérulite intercapillaire).

1° Urines de 8 h à 12 h, taux 0,12 g  $\text{g}^{-1}$ , concentrées à 54 g  $\text{g}^{-1}$ . L'albumine, deux lignes  $\alpha_1$ , l'haptoglobine, la sidérophiline et les  $\gamma$  globulines apparaissent nettement sur le fond de protéinurie physiologique.

2° Urines de 20 h à 8 h., taux 0,02 g  $\text{g}^{-1}$  (amido-Schwartz), concentrées à 30 g  $\text{g}^{-1}$ . L'aspect est identique malgré le très faible taux protéique ; l'aspect n'est pas celui d'une protéinurie physiologique pure.

pure. Chez aucun de ces malades le caractère purement « orthostatique » de la protéinurie n'a pu être mis en doute au cours d'examens répétés sur des périodes de 4 mois à 3 ans. Pour l'un d'entre eux la biopsie a montré un rein normal. Par contre chez 4 malades (5 électrophorèses) les urines de nuit montraient, sur un fond de protéinurie physiologique, des anomalies telles que la présence de sidérophiline détectable ( $\zeta_5$ ), de  $\beta_2 A$  ( $3_5$ ), d'haptoglobine ( $2_5$ ) ou d' $\alpha_2 M$  ( $1_5$ ). Un de ces malades avait des angines fréquentes, un autre était porteur de rein unique.

Il semble ainsi que l'électrophorèse après concentration des urines apporte un critère important dans l'étude de ces albuminuries de faible taux où il est souvent difficile de se baser sur la détection de l'albumine par les moyens habituels pour affirmer le caractère orthostatique d'une protéinurie. En effet, nous serions tentés de *n'appeler « protéinuries orthostatiques vraies » que celles qui ont un aspect de protéinurie physiologique pure sur les urines émises en période de decubitus*. L'étude des protéinuries séquellaires montre en effet que pour des taux d'albumine non détectables dans les urines de nuit, celles-ci n'ont jamais un aspect de protéinurie physiologique pure : *toutes les protéinuries « organiques » que nous avons étudiées, ont toujours un tracé électrophorétique identique sur les urines de jour et de nuit*. Seules des ponctions biopsies plus nombreuses et une surveillance de ces malades pendant plusieurs années permettrait de dire si une telle distinction mérite d'être retenue. Elle semble actuellement, en tout état de cause, apporter une base de travail utile pour la classification toujours difficile de ces protéinuries d'apparence primitive.

QUATRIÈME PARTIE

**INTÉRÊT PRATIQUE  
DE L'ÉTUDE ELECTROPHORÉTIQUE  
DES PROTÉINURIES  
ET PERSPECTIVES DE TRAVAIL**

## CHAPITRE I

### VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE ACTUELLE DES ÉLECTROPHORÈSES URINAIRES

Il est toujours délicat de dresser un bilan, même provisoire, de l'intérêt d'un examen de laboratoire quel qu'il soit : la transformation des techniques est si rapide que certains problèmes de diagnostic ou de pronostic apparemment très complexes se voient simplifiés du jour au lendemain par l'apparition d'un examen simple et précis. Pour le clinicien la valeur séméiologique d'une technique de laboratoire se juge sur la simplicité de sa mise en œuvre, la précision des résultats qu'elle fournit, et les incidences pronostiques et thérapeutiques impliquées dans ses résultats.

Au titre de la *simplicité* nous pensons avoir démontré que l'étude électrophorétique des urines pratiquée selon les 3 techniques que nous utilisons peut-être effectuée comme un examen de pratique courante par un laboratoire suffisamment entraîné. Les temps successifs de migration, coloration et décoloration permettent d'avoir un résultat provisoire en 3 jours et définitif en 8 jours. Il est donc possible de considérer ces électrophorèses, non seulement comme une méthode de recherche appliquée, mais aussi comme un examen utilisable en clinique. C'est dans cet esprit qu'ont été pratiquées nos électrophorèses urinaires et que sera appréciée leur valeur séméiologique.

Au point de vue de la *précision*, il y a deux sortes d'examens biologiques qui résistent à l'épreuve du temps : les uns, complexes mais très précis, font la lumière sur un état physiopathologique

particulier ; les autres simples, mais peu spécifiques, ont une valeur de dépistage et d'orientation. Nos techniques électrophorétiques se situent entre ces deux extrêmes. Sans revenir sur les limites imposées à l'interprétation des résultats par les concentrations protéiques, les rapports antigène-anticorps pour l'immuno-électrophorèse, les difficultés d'identification de certaines lignes, rappelons qu'il s'agit d'une méthode dans l'ensemble non chiffrable qui permet seulement d'évaluer approximativement les rapports des fractions protéiques entre elles et de les estimer en fonction des éventuelles modifications du sérum correspondant. Chaque fois que nous avons parlé de degré de sélectivité de la filtration protéique, c'est en appréciant dans des conditions techniques toujours identiques, la présence ou l'absence de certaines fractions bien connues qui servent de points de repère, telles que les  $\gamma$  globulines ou l' $\alpha_2$  M. Nous introduisons un facteur quantitatif assez subjectif en disant qu'une fraction est à l'état de traces, est nette ou très importante. Cette estimation est chiffrable sur le papier, appréciable en gel d'amidon, mais sujette à de grossières erreurs en immuno-électrophorèse. Aussi les techniques utilisées dans ce travail sont-elles moins précises que la mesure des clearances de chaque fraction par dosage immunochimique, dans les limites de spécificité des anticorps dont on dispose pour ce dosage. Ces méthodes sont probablement plus précises que les électrophorèses pour les fortes protéinuries, elles ont en outre l'avantage d'éviter une concentration préalable des urines. Par contre l'électrophorèse introduit un facteur qualitatif très utile qui échappe à cette méthode de mesure des clearances ; elle permet en effet de distinguer une protéinurie physiologique ou pathologique pour des taux protéiques urinaires très faibles. De même les aspects caractéristiques du tracé d'atteinte tubulaire n'ont pas d'équivalent dans la technique de mesure des clearances, qui ne peut distinguer entre elles différentes protéinuries « non sélectives ». On est donc en présence de deux méthodes complémentaires qui gagneraient certainement à être utilisées de pair.

Le problème des *incidences des électrophorèses urinaires sur le diagnostic et le pronostic de certaines néphropathies* mérite d'être étudié avec plus d'attention. Nous envisagerons pour plus de clarté, et peut-être au prix de quelques redites, la valeur sémiologique de chaque tracé type en fonction des données exposées dans la troisième partie de ce travail.

### 1<sup>o</sup> Le tracé de protéinurie physiologique.

Ce tracé n'est obtenu à l'état pur que pour des protéinuries de très faible taux, mais parfois détectables par les techniques de routine. En effet l'excrétion protéique urinaire varie selon le rythme nycthémeral, et une protéinurie de l'ordre de 0,10 g/24 h peut parfaitement donner lieu sur certains échantillons à ces concentrations de 0,20 à 0,30 g ‰, donc parfaitement détectables. Or nous avons vu que pour des protéinuries de taux beaucoup plus faible, l'aspect électrophorétique pouvait être très différent de celui d'une protéinurie physiologique. L'électrophorèse apporte dans ces cas des renseignements beaucoup plus précis et, semble-t-il, plus utiles que le simple dosage des protéines urinaires. On peut en juger à partir de quelques exemples :

L'évolution favorable d'un *syndrome néphrotique* est caractérisée par la diminution ou la disparition de la protéinurie. L'électrophorèse montre alors, pour des taux protéiques identiques, soit un aspect de protéinurie physiologique, soit un aspect de filtration sélective avec albumine et sidérophiline en proportion importante. Nous serions tentés de réserver le terme de rémission complète au premier cas. En effet la persistance ou l'apparition, sur un fond de protéinurie physiologique, d'une sidérophiline bien visible, a presque toujours correspondu à une rémission incomplète ou à l'annonce d'une récive.

De même, après une *glomérulo-néphrite aiguë* ou un purpura rhumatoïde, la persistance, sur un fond de protéinurie physiologique, d'une nette ligne  $\alpha_2$  M ou slow  $\alpha_2$ , est une altération plus durable que l'hématurie microscopique. *Nous n'avons jamais vu, dans ce contexte clinique, une protéinurie physiologique pure associée à un signe quelconque d'atteinte rénale.* En particulier, *il semble que la constatation électrophorétique d'une protéinurie physiologique pure associée à une hématurie microscopique conduise à chercher une cause extra-rénale à cette hématurie.* Nous ignorons par contre si la précocité d'apparition de cette protéinurie physiologique pure au décours d'une glomérulonéphrite aiguë est, ou non, un élément de pronostic favorable à lointaine échéance ; nous savons seulement qu'il n'est pas incompatible avec une récive. Dans le contexte clinique d'une protéinurie intermittente de faible taux et apparemment isolée, l'étude électrophorétique des urines de jour et des urines de nuit semble particulièrement utile. En effet, *quel que soit le degré de la*

*protéinurie, il n'a jamais été rencontré une seule fois une protéinurie physiologique sur les urines de nuit d'un malade ayant à la P.B.R. une lésion rénale, si minime soit-elle, ou ayant une histoire clinique précise de néphropathie dans les années précédentes. Parmi les protéinuries d'apparence fonctionnelle, certaines ont un aspect strictement « physiologique » sur les urines de nuit, d'autres un aspect anormal (avec présence visible d' $\alpha_2$ M ou de sidérophiline). Nous proposons de réserver aux premières le nom de « protéinuries orthostatiques ».*

Peut-on conclure de l'existence d'une protéinurie physiologique pure à l'intégrité des reins ? Ce problème revêt un intérêt tout particulier lorsque l'on connaît l'existence de telle protéinurie au cours d'affections des voies urinaires ou de malformations congénitales. Nous manquons malheureusement de données suffisamment précises et nombreuses pour le résoudre. Des protéinuries estimées purement « physiologiques » selon nos techniques ont été rencontrées dans des désordres métaboliques tels que le diabète rénal (4 cas), les cirrhoses hépatiques décompensées (2 cas), certaines insuffisances rénales fonctionnelles par vomissements, diarrhées, ou complications des traitements salidiurétiques, mais aussi dans des hypertensions bénignes ou des hypertensions à malignité monoviscérale. Une légère diminution de la filtration glomérulaire et de la clearance uréique a été notée chez certains de ces malades, sans autre anomalie rénale décelable. Il est donc trop tôt pour savoir si, mieux que l'absence de protéinurie décelable, l'existence d'un aspect électrophorétique de protéinurie physiologique permet ou non d'affirmer l'intégrité anatomique du rein. Nous n'avons malheureusement trouvé aucune indication de ce genre dans les travaux consultés.

## 2° Le tracé d'atteinte tubulaire.

Sans revenir sur la description de ce tracé tout à fait caractéristique, nous rappellerons seulement qu'il s'individualise autant par la répartition des différentes fractions et les rapports de leurs concentrations sur papier et en gel d'amidon, que par l'apparition en immuno-électrophorèse de certaines lignes qui ne sont pas révélées par nos anti-sérums dans un sérum humain normal. Il n'est pas nécessaire de constater simultanément sur un même tracé la totalité des éléments caractéristiques de l'atteinte tubulaire.

TABLEAU 8  
VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE  
DU TRACÉ D'ATTEINTE TUBULAIRE

|                                                |              |       |       |
|------------------------------------------------|--------------|-------|-------|
| Tubulopathies                                  |              | 25/25 | 100 % |
|                                                |              | 25/25 | 100 % |
| Insuffisance Rénale<br>aiguë                   |              | 23/30 | 77 %  |
|                                                |              | 29/30 | 97 %  |
| Pyélonéphrites<br>chroniques                   |              | 23/47 | 41 %  |
|                                                |              | 40/47 | 85 %  |
| Hypertension par<br>Pyélonéphrite<br>chronique |              | 8/21  | 38 %  |
|                                                |              | 18/21 | 85 %  |
| Pyélonéphrite<br>confirmée par P.B.R.          |              | 5/11  | 45 %  |
|                                                |              | 9/11  | 82 %  |
| Insuffisance rénale<br>chronique               |              | 7/74  | 9,4 % |
|                                                |              | 35/74 | 47 %  |
| Glomérulo-<br>Nérites                          | sans<br>I.R. | 0/64  | 0 %   |
|                                                |              | 8/64  | 12 %  |
| Chroniques                                     | avec<br>I.R. | 0/24  | 0 %   |
|                                                |              | 9/24  | 37 %  |
| Glomérulo-Néphrite<br>subaiguë maligne         |              | 0/32  | 0 %   |
|                                                |              | 6/32  | 18 %  |
| Reins<br>polykystiques                         |              | 4/11  | 36 %  |
|                                                |              | 8/11  | 73 %  |
| Collégénoses avec<br>I.R.                      |              | 0/25  | 0 %   |
|                                                |              | 8/25  | 32 %  |

Dans chaque rubrique le trait supérieur et les nombres correspondants se rapportent aux cas comportant un tracé tubulaire pur ou prédominant ; le trait inférieur et les valeurs en regard se rapportent au nombre total de tracés présentant une anomalie caractéristique d'atteinte tubulaire (se reporter au texte).

Le tableau 7 montre bien que ces signes ne sont jamais tous présents en même temps dans les tubulopathies congénitales prises pour type de description. Par contre l'impression d'ensemble est parfaitement cohérente et suffisamment précise pour que l'on puisse parler de *tracé d'atteinte tubulaire pure*. Parfois cette interprétation doit être nuancée par la constatation de certaines fractions protéiques en quantité suffisante pour devenir visibles ou en proportion trop élevée pour que le tracé tubulaire soit pur. Nous parlons alors de « *tracé tubulaire prédominant* ». Enfin, dans divers types de protéinuries, apparaissent deux ou plusieurs des *signes caractéristiques de l'atteinte tubulaire* : nous en tenons compte selon le nombre et l'intensité de ces anomalies. Nous avons établi en fonction des différentes néphropathies étudiées, d'une part la liste des tracés tubulaires purs ou prédominants, d'autre part celle de la totalité des cas présentant des signes d'atteinte tubulaire. On peut sur le tableau 8 apprécier la valeur séméiologique d'un tel tracé qui, dans l'ensemble, ne s'observe que dans les néphropathies comportant une atteinte tubulaire.

Il est en effet rare et il n'est jamais prédominant dans les glomérulonéphrites chroniques ou les glomérulonéphrites subaiguës malignes avec insuffisance rénale, un peu plus fréquent dans les insuffisances rénales chroniques, beaucoup plus enfin dans les néphropathies tubulaires et interstitielles.

Dans le cas particulier des pyélonéphrites, ce signe a certainement une bonne valeur d'orientation. Une réserve cependant s'impose : nous avons choisi des cas tout à fait typiques de pyélonéphrites, et la proportion de tracés tubulaires serait probablement un peu plus faible si nous avions retenu tous les dossiers où ce diagnostic était seulement probable. Par ailleurs 5 malades sur 47 porteurs d'authentiques pyélonéphrites n'avaient pas de tracé tubulaire, ce qui montre bien que ce n'est pas là un signe nécessaire. Il en est donc un peu de l'électrophorèse comme de l'anatomie pathologique en ce domaine : le signe positif a une grosse valeur alors que son absence ne s'inscrit pas contre le diagnostic de pyélonéphrite. C'est dans cet esprit que nous devons interpréter l'électrophorèse des protéinuries au cours des hypertensions : chez 19 malades porteurs d'hypertension par pyélonéphrite, 17 avaient des signes électrophorétiques d'atteinte tubulaire, alors que dans 27 hypertensions primitives nous n'en avons rencontré

aucun. Sous la réserve indispensable d'une confirmation par de plus grandes séries, il y aurait peut-être là un signe d'orientation très valable pour la mise en évidence d'une pyélonéphrite à l'origine de certaines hypertensions apparemment primitives.

### 3° La sélectivité de la filtration protéique dans les néphropathies avec atteinte glomérulaire initiale ou prédominante.

On parle de filtration sélective lorsque la composition de la protéinurie est telle que les protéines d'un poids moléculaire supérieur à 85 000 y sont pratiquement absentes. Rapportées aux concentrations plasmatiques, cette définition s'exprime par des clearances très élevées pour l'albumine et la sidérophiline, et pratiquement nulles pour les globulines de poids moléculaire plus important. Une protéinurie est plus ou moins sélective selon qu'apparaissent des quantités plus ou moins grandes de ces globulines dans les urines. L'idée de mesurer la sélectivité des protéinuries des syndromes néphrotiques a été proposée par SQUIRE, HARDWICKE et SOOTHILL (33-357-358) ; ils estiment que la réponse à la thérapeutique est d'autant plus favorable que la protéinurie est plus sélective. Cette hypothèse est très séduisante, car on connaît l'absence totale de corrélation entre la sélectivité et le débit protéique urinaire de 24 heures ; elle a reçu une excellente confirmation en clinique dans les mains de ses promoteurs (360-353), tandis que pour JOACHIM et CAMERON (180), les différences entre les syndromes néphrotiques sont moins cruciales, mais dans l'ensemble satisfaisantes. Nos techniques ne permettent pas une mesure précise de la sélectivité mais seulement une appréciation indirecte, et c'est à partir d'un faisceau de signes tels que le taux des  $\gamma$  sur papier, l'existence de lignes  $\gamma$ ,  $\beta_2 A$  et  $\alpha_2 M$  que nous évaluons cette sélectivité. Le choix de ces critères est imposé par l'expérience et non par le raisonnement, et cela représente sans doute le point faible de notre méthode. Néanmoins la confrontation des résultats d'un groupe à l'autre fait apparaître des différences significatives comme en témoignent les tableaux 9 et 10 pour l' $\alpha_2 M$  et les  $\gamma$  globulines. Il est assez satisfaisant de constater que nous retrouvons, par une méthode empirique, appliquée sans idée préconçue, des résultats très voisins de ceux des auteurs qui utilisent la mesure des clearances protéiques. Ceci constitue à

TABLEAU 9

VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE D'UNE LIGNE  $\gamma$   
NETTE EN IMMUNOÉLECTROPHORÈSE

|                                                       |                  |                                                                                     |       |       |
|-------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|
| Syndrome<br>Néphrotique                               | Groupe I         |    | 11/44 | 25 %  |
|                                                       | Groupe II        |    | 23/31 | 74 %  |
|                                                       | Groupe III       |    | 49/54 | 91 %  |
|                                                       | Groupe IV        |    | 56/62 | 90 %  |
| Glomérulonéphrite<br>subaiguë hépatique<br>récurrente |                  |    | 40/62 | 64 %  |
| Glomérulonéphrite<br>Subaiguë maligne                 |                  |    | 32/32 | 100 % |
| Glomérulo-<br>Néphrite<br>Chronique                   | Sans<br>I.R.     |    | 50/62 | 81 %  |
|                                                       | Avec<br>I.R.     |   | 22/23 | 96 %  |
|                                                       | Total<br>des cas |  | 72/77 | 82 %  |
| Insuffisance rénale<br>chronique                      |                  |  | 68/74 | 92 %  |
| Tubulopathies                                         |                  |  | 13/15 | 86 %  |
| Insuffisance rénale<br>aiguë                          |                  |  | 27/30 | 99 %  |
| Pyélonéphrites                                        |                  |  | 43/47 | 93 %  |

La longueur du trait noir est proportionnelle au nombre des malades qui, dans chaque groupe, ont une ligne  $\gamma$  nette en immunoelectrophorèse (se reporter au texte)

TABLEAU 10  
VALEUR SÉMÉIOLOGIQUE DE L' $\alpha_2$ M

|                                                    |               |  |       |      |
|----------------------------------------------------|---------------|--|-------|------|
| Syndrome<br>Néphrotique                            | Groupe I      |  | 6/44  | 13 % |
|                                                    | Groupe II     |  | 10/31 | 32 % |
|                                                    | Groupe III    |  | 33/54 | 61 % |
|                                                    | Groupe IV     |  | 47/62 | 76 % |
| Glomérulonéphrite subaiguë hématurique récidivante |               |  | 40/62 | 65 % |
| Glomérulonéphrite Subaiguë maligne                 |               |  | 26/32 | 81 % |
| Glomérulo-<br>Néphrite<br>Chronique                | Sans I.R.     |  | 32/62 | 51 % |
|                                                    | Avec I.R.     |  | 17/23 | 74 % |
|                                                    | Total des cas |  | 49/87 | 56 % |
| Insuffisance rénale chronique                      |               |  | 27/59 | 46 % |
| Tubulopathies                                      |               |  | 7/25  | 28 % |
| Insuffisance rénale aiguë                          |               |  | 7/30  | 23 % |
| Pyélonéphrites                                     |               |  | 16/47 | 34 % |

Ce tableau exprime la fréquence relative de la présence - détectable dans les conditions précisées dans la 1<sup>re</sup> partie, chapitre II — d' $\alpha_2$ M dans les urines au cours de différentes néphropathies. Le trait noir est, pour chaque groupe, proportionnel au nombre des malades présentant une  $\alpha_2$ M urinaire décelable.

nos yeux un argument supplémentaire en faveur de l'intérêt pronostique de l'appréciation de la sélectivité des protéinuries dans les syndromes néphrotiques. Nous faisons malheureusement état de résultats d'ensemble valables pour des groupes de malades ; ils ne sont pas toujours applicables à chaque cas particulier. On peut cependant affirmer que *dans le cadre d'un syndrome néphrotique, une protéinurie jugée très sélective selon nos techniques est un indice de réponse favorable au traitement, sans qu'on puisse pour autant baser l'indication thérapeutique sur le seul aspect de la protéinurie, ni prévoir l'aspect histologique de la lésion glomérulaire en cause.* Dans le cadre des néphropathies glomérulaires sans syndrome néphrotique, l'étude de la protéinurie a moins d'intérêt car toutes les glomérulonéphrites ont une protéinurie non sélective. Néanmoins, l'électrophorèse introduit là un facteur morphologique qui échappe à la mesure des clearances : c'est la « richesse » du tracé. En effet, pour une même absence de sélectivité, il semble que le tracé contienne beaucoup moins de fractions protéiques dans le cadre des glomérulonéphrites hématuriques récidivantes que dans celui de la glomérulonéphrite subaiguë maligne. Il ne s'agit là malheureusement que d'une impression difficilement chiffrable, qui par surcroît s'efforce de distinguer entre elles des formes cliniques parfaitement identifiables par d'autres critères que la protéinurie. Il ne semble pas que ces glomérulonéphrites sans syndrome néphrotique soient un champ d'application valable pour les électrophorèses urinaires et notre étude a plus dans ce domaine une valeur descriptive qu'un intérêt clinique. Il n'en reste pas moins vrai que dans le cadre des syndromes néphrotiques primitifs, l'appréciation des degrés de sélectivité de la protéinurie apporte une première approximation du pronostic qu'aucun examen biologique ne peut actuellement fournir avant la ponction biopsie.

## CHAPITRE II

### PERSPECTIVES DE TRAVAIL

Un certain nombre des résultats exposés dans les chapitres précédents peuvent être considérés comme acquis, d'autres ont été suggérés comme hypothèses de travail. Il faut distinguer parmi ces derniers, ceux qui exigent l'emploi de techniques différentes et complémentaires et ceux que l'on peut obtenir en appliquant nos méthodes à des domaines cliniques différents.

Le tracé d'atteinte tubulaire se présente actuellement comme un syndrome électrophorétique. Sa valeur séméiologique serait probablement meilleure si l'on connaissait d'une part la nature exacte des protéines qui le composent, leurs caractères antigéniques et leurs rapports avec les antigènes cellulaires du tubule, d'autre part le mécanisme physiopathologique de sa genèse, et plus précisément la nature et la topographie dans le néphron de certains des processus enzymatiques responsables de ce type de protéinurie. On peut y parvenir par recoupement en étudiant les protéinuries d'un grand nombre de tubulopathies. La notion que nous suggérons de l'absence de tracé tubulaire dans les diabètes rénaux, de leur réversibilité dans un cas de galactosémie, de leur pérennité dans les diabètes calciques et potassiques congénitaux illustre bien cette méthode. Elle n'en est pas moins lente et hasardeuse et ne saurait remplacer l'expérimentation animale. Cette étude expérimentale a déjà été réalisée pour les protéinuries par intoxication (BONNEL 39), elle pourrait être appliquée aux protéinuries par déficit expérimental en potassium (cf. MORRISON 269 *bis*).

La mesure de la sélectivité de la filtration protéique n'est pas chiffrable par l'électrophorèse. Il serait donc utile d'appliquer aux mêmes malades les électrophorèses et les dosages immunochimiques de chaque protéine urinaire. On pourrait ainsi savoir si les corrélations établies entre ces techniques pour des groupes de malades demeurent applicables dans chaque cas particulier, et si la mesure des clearances protéiques apporte des renseignements plus utiles en clinique. La même remarque est applicable à la technique de gel filtration sur Séphadex.

Avant la mise au point de ces méthodes, certains problèmes méritent d'être étudiés avec les moyens que nous avons utilisés. Nous pensons surtout :

- à l'étude électrophorétique systématique des protéinuries des hypertensions par pyélonéphrite, des hypertensions par sténose de l'artère rénale et des hypertensions primitives ;

- à l'électrophorèse des protéinuries des diabétiques et à son application éventuelle au diagnostic différentiel entre pyélonéphrite, glomérulohyalinose et néphroangiosclérose ;

- à l'étude de la valeur pronostique du délai d'apparition d'une protéinurie de type physiologique pur au décours des néphrites aiguës et au cours de l'évolution des syndromes néphrotiques sous traitement ;

- à l'étude du pronostic lointain des protéinuries intermittentes d'apparence fonctionnelle selon qu'elles ont ou non un tracé de protéinurie physiologique pur sur les urines de nuit ;

- à l'étude du devenir des protéinuries séquellaires qui ne sont pas de type « physiologique » à l'électrophorèse.

Ces quelques perspectives de travail suffisent à montrer ce qu'on peut attendre d'une étude plus approfondie des protéinuries par des techniques simples et parfaitement codifiées.



## CONCLUSIONS

Ce travail expose les résultats de l'étude de 1 000 protéinuries par électrophorèse sur papier, électrophorèse en gel d'amidon et immuno-électrophorèse, pratiquées simultanément sur les urines concentrées et le sérum de chaque malade. Des techniques complémentaires, la gel filtration sur Sephadex G 200, l'électrophorèse bidimensionnelle et l'emploi d'immunsérums spéciaux ont été appliquées à quelques cas particuliers. Ces méthodes permettent une identification de la plupart des fractions protéiques présentes dans l'urine normale ou pathologique et une appréciation semi-quantitative de leurs proportions respectives.

Les mécanismes physiopathologiques des protéinuries ne sont qu'imparfaitement connus. L'existence, à l'état normal, d'une protéinurie physiologique résultant d'une filtration glomérulaire, suivie d'une réabsorption tubulaire, et peut-être d'une sécrétion tubulaire, laisse supposer que les protéinuries pathologiques ne sont pas toutes imputables à une atteinte glomérulaire.

Une classification électrophorétique des protéinuries est établie selon quatre types fondamentaux :

- un tracé de protéinurie physiologique,
- un tracé d'atteinte tubulaire défini à partir de la protéinurie très particulière des tubulopathies congénitales,
- un tracé de filtration sélective, correspondant à la présence dans l'urine des seules protéines dont le poids moléculaires est inférieur à 85 000,
- enfin un tracé de filtration non sélective traduisant le passage dans les urines de toutes les fractions protéiques du plasma.

La description des aspects électrophorétiques urinaires est établie à partir de l'analyse de 750 observations de néphropathies dont 186 comportent une ponction biopsie rénale.

Dans le cadre des syndromes néphrotiques, il existe une corrélation valable entre la gravité du pronostic et la proportion de globulines de haut poids moléculaire ( $\gamma$  et  $\alpha_2 M$ ) dans les urines. Une relation analogue, mais moins fidèle, existe entre la sélectivité de la filtration protéique et l'aspect histologique : les protéinuries les plus sélectives appartiennent aux lésions minimales ou parcelaires, les moins sélectives aux glomérulites prolifératives ; les glomérulites membraneuses et extramembraneuses se situent entre ces deux extrêmes.

Les protéinuries des glomérulonéphrites sont peu sélectives et peu différentes les unes des autres.

Parmi les protéinuries intermittentes de faible taux, l'électrophorèse urinaire permet de distinguer les aspects physiologiques et pathologiques. Cette différence apparaît très utile dans l'interprétation d'une protéinurie séquellaire au décours d'une glomérulonéphrite aiguë, ou dans les périodes de rémission d'un syndrome néphrotique traité. Elle peut servir de base au diagnostic des protéinuries « fonctionnelles » si on compare les urines de jour et les urines de nuit.

Le tracé électrophorétique d'atteinte tubulaire est trouvé à l'état pur dans la plupart des tubulopathies et des insuffisances rénales aiguës après la reprise de diurèse. Il est associé à un tracé de filtration peu sélective dans une forte proportion de pyélonéphrites et de reins polykystiques. Il se retrouve dans quelques insuffisances rénales chroniques mais demeure exceptionnel dans les autres néphropathies.

Les incidences cliniques de ces résultats sont discutées et quelques applications ultérieures de ces techniques sont proposées.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :  
Pr P. P. RAVAUULT.

VU, LE DOYEN :  
J. F. CIER.

VU et permis d'imprimer :  
LYON, le 4<sup>er</sup> Décembre 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU  
CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :  
P. LOUIS.

## BIBLIOGRAPHIE

---

Les références que nous donnons sont complètes en ce qui concerne l'étude électrophorétique des protéinuries (à l'exclusion des protéinuries au cours dysprotéinémies). La diversité des sujets abordés nous a obligé à limiter nos références aux travaux effectivement lus ou traduits.

1. ADDIS T. — « Renal degeneration due to protein reabsorption by the kidney » — *Stanford med. Bull.*, 1945, **3**, 67-69.
2. ADDIS T. — « The mechanism of proteinuria » — *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1949, **35**, 194-98  
« Mechanism of proteinuria » — *Final report, contract 338, Office of Scientific Research and development, Committee on medical Research*, 1946.
3. ADDIS T., BARRETTE E., BOYD R.I. and UREEN H.-J. — « Renin proteinuria in rat. I - Relation between proteinuria and pressor effect of renin » — *J. Exp. Med.*, 1949, **89**, 131-40.
4. ALY F.W., EGGSTEIN M. und DEHMER K. — « Critical remarks on the electrophoretic study of proteinuria » — *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.*, 1959, **65**, 643-50.
5. ANDERSON A.J., and Mc LAGAN N.F. — « Isolation and estimation of urinary mucoprotein » — *Biochem. J.*, 1955, **59**, 638-44.
6. ANTOINE B., DE MONTERA H. et TALLONE J.-C. — « Les aspects histologiques correspondant aux protéinuries permanentes isolées » — *J. Urol. Nephrol.*, 1959, **65**, 623-8.
7. ANTOINE B. — Communication personnelle — 1964.
8. ARON E., PAOLETTI C., BLUSSON J., DURAND M. et PAULIN R. — « Essais d'application en biologie clinique de l'électrophorèse sur gel d'amidon » — *Path. Biol.*, 1960, **8** (3-4), 239-54.
9. ASCOLI M. — « Über den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiss » — *Münch. Med. Woch.*, 1902, **49**, 398-401.
10. AUDIER M. et RUF G. — « La protéinurie de l'insuffisance cardiaque étudiée par l'électrophorèse sur papier » — *Presse Med.*, 1957, **65**, 909-11.
11. BARKEN S.A. and WHITEHEAD P.H. — « Some immunological studies on orosomucoid » — *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 848-54.
12. BARNETT H. L., FORMAN C. W. and LAUSON H. D. — « The nephrotic syndrome in children » — in : *Levine S.Z. Ed., Advances in Pediatrics, Chicago, Yearbook Publ. Inc.*, Vol V 1952, 53.
13. BAXTER J. H. and COTTIAS G. L. — « Effect of proteinuria on the kidney : Proteinuria, renal enlargement and renal injury consequent on protracted parenteral administration of protein solutions in rats » — *J. Exp. Med.*, 1949, **89**, 643-67.
14. BAYLISS L. E., KERRIDGE P. M. and RUSSEL D. S. — « The excretion of protein by the mammalian kidney » — *J. Physiol.*, 1933, **77**, 386-98.
15. BERGGARD I. — « On the fractionation of proteins, glycoproteins and mucopolysaccharides in normal human urine by zone electrophoresis » — *Acta Soc. Med. Upsal*, 1959, **64**, 156-9.
16. BERGGARD I. — « Studies on the plasma proteins in normal human urine » — *Clin. Chem. Acta*, 1961, **6**, 413-429.
17. BERGGARD I. — « Studies on protein, glycoproteins and mucopolysaccharides in normal human urine » — *Acta Soc. Med. Upsal.*, 1961, **66**, 230-42.
18. BERGGARD I. — « On a gamma-globulin of low-molecular weight in normal human plasma and urine » — *Clin. Chim. Acta*, 1961, **6**, 545-49.

19. BERGGARD I. — « Proteins, glycoproteins and mucopolysaccharides in normal human urine :  
I. - Fractionation of non dialyzable materials by ultrafiltration and by zone electrophoresis » - *Ark. Kemi Sverige*, 1962, **18**, 291-313.  
II. - « Further zone electrophoretic studies on non ultrafilterable materials » - *Ark. Kemi Sverige*, 1962, **18**, 315-26.
20. BERGGARD I. and BEARN A. G. — « Excretion of haptoglobin in normal urine » - *Nature* (Lond.) 1962, **195**, 1311-2.
21. BERGGARD I. RISINGER Cl. — « Quantitative immunochemical determination of albumin in normal human urine » - *Acta Med. Soc. Upsal.*, 1961, **8**, 217-29.
22. BERGLUND H., SCRIVER W. and MEDES G. — « Proteinuria and plasma proteins. The kidney in health and disease » - 1 vol., *Lea and Febiger Ed. Philadelphia*, 1935, chap. XXX, 473-512.
23. BETUEL H. — « Etude statistique de quelques aspects des dysprotéinémies (à propos de 362 observations) » - *Thèse med.*, Lyon, 1964.
24. BIETER R. N. — « Albuminuria in glomerular and aglomerular fish » - *J. Pharm. Exper. Therap.*, 1931, **43**, 407-12.
25. BITTER T. and FWINN R. — « A modified carbazole reaction for uronic acid » - *Biochem J. (Proc.)*, 1961, **81**, 43.
26. BING J. — « Studies on proteinuria « Albuminuria » - *Acta Med. Scand.*, Suppl. 76 1936, 1-151.  
« Studies on proteinuria « Albuminuria », - *Thèse Copenhague*, 1936, *Levin and Munksgaard, Ejnar Munksgaard*.
27. BING J. and HARBOE N. — « The permeability of the glomerular membrane for proteins » - *Acta Med. Scand.*, 1951, Suppl. 246-266, 215-21.
28. BISERTE G., BRETON A. et HAVAZ R. — « Etude électrophorétique et immunologique des protéines urinaires chez l'enfant sain et au cours des néphropathies » - *Arch. Fran. Pédiat.*, 1958, **16**, 634-43.
29. BISERTE G., HAVAZ R. et HAYEMLEVY A. — « Etude électrophorétique et immunoelectrophorétique des constituants adialysables de l'urine chez l'enfant » - *Path. Biol.*, 1959, **7**, 123-29.
30. BISERTE G., TAYEAU F., MONTREUIL J., HOLLEMAN J. et DAUTREVAUX M. — « Etude chimique de la mucoprotéine responsable du phénomène d'obstacle de Donaggio » - *Clin. Chim. Acta*, 1956, **1**, 115-21.
31. BLACKMAN S. S. and DAVIS B. D. — « Electrophoretic and chemical analysis of protein in nephrotic urine » - *J. Clin. Invest.*, 1943, **22**, 545-49.
32. BLACKMAN S. S., GOODWIN Jr. W. E. and BUELL M. V. — « On the relation between the concentration of total protein and of globulin in the urine and the pathogenesis of certain renal lesions in Bright's disease » - *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1941, **69**, 397-467.
33. BLAINAY J. D., BREWER D. B., HARDWICKE J. and SOOTHILL J. F. — « The nephrotic syndrome. Diagnosis by renal biopsy and biochemical and immunological analyses related to the response to steroid therapy » - *Quart. J. Med.*, 1960, **29**, 235-56.
34. BLANC P. — « Etude des tracés électrophorétiques dans 64 observations de grossesses pathologiques : néphrites chroniques, H.T.A., dysgravidies (40 observations de référence dans la grossesse normale) » - *Thèse Lyon*, 1954, 60 p., *Imprimerie de Trévoux*.
35. BLEEK H. and VEIT H. — « Über electrophoretische eiweissuntersuchungen bei gestosen in der spätschwangerschaft » - *Klin. Wschr.*, 1952, **30**, 37-38.
36. BLOOM P. M., HARTMANN J. F. and VERNIER R. L. — « An electron microscopic evaluation of the width of normal glomerular basement membrane in man at various ages » - *Anat. Rec.*, 1959, **133**, (2), 251.
37. BOCCI V. — « Starch Pevikon C-870 gel as supporting medium in zone electrophoresis » - *J. Chromatogr.*, 1963, **2**, 515-23.
38. BOESPFLUG R. — « L'immunoelectrophorèse. Sa réalisation et les possibilités de son application » - *Médecine et Laboratoire*, 1963, **116**, 199-217.
- 38bis BOFFA G. A. et FINE J. M. — « Les constituants protéiques du sérum du rat. I. - Electrophorèse bidimensionnelle en gel d'amidon. II - Analyse immunoelectrophorétique » - *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1962, **8**, 813-21 et 822-28.
39. BONNEL J. A., ROSS J. H. and KING E. — « Renal lesions in experimental cadmium poisoning » - *Brit. J. Indust. Med.*, 1960, **17**, 69-80.
40. BOTT P. A. and RICHARDS A. N. — « The passage of protein molecules through the glomerular membranes » - *J. Biol. Chem.*, 1941, **141**, 291-310.

41. BOTTIGER L. E. and NORBERG R. — « Zone electrophoresis in polyvinyl chloride ; methodological studies » — *Clin. Chim. Acta*, 1964, **9**, 82-6.
42. BOURGOIN P. et MASSEYEFF R. — « Analyse immunoelectrophrétique de la protéinurie symptomatique de la grossesse pathologique » — *Gynec. Obstet.*, 1962, **61**, 378-84.
43. BOURRILLON R., CORNILLON P. et GOT R. — « Les glycoprotéines de l'urine humaine normale : IV. - Fractionnement et caractérisation des glycopeptides urinaires » — *Clin. Chim. Acta*, 1962, **7**, 506-14.
44. BOURRILLON R., CORNILLON P., MICHON J. et GOT R. — « Chromatographie sur DEAE cellulose des protéines urinaires précipitables par l'éthanol à 50 % » — *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 513-21.
45. BOURRILLON R. et KAPLAN J. C. — « Les glycoprotéines de l'urine normale. I. - Répartition des constituants glucidiques des glycoprotéines au cours du fractionnement » — *Clin. Chim. Acta*, 1960, **5**, 732-9.
46. BOYCE W. H., GARVEY F. K. and NORFLEET C. M. Jr. — « Proteins and other biocolloids in health and in calculous diseases ; electrophoretic studies at pH 4,5 and 8,6 of those components soluble in molar sodium chloride » — *J. Clin. Invest.*, 1954, **33**, 1287-97.
47. BOYCE W. H., KING J. S., LITTLE J. M. and ARTOM C. — « Total non dialyzable solids in human urine. II. - A method for reproducible fractionation » — *J. Clin. Invest.*, 1958, **37**, 1658-65.
48. BRANDT J. J., FRANCK R. and LICHTMAN H. C. — « Normal hemoglobin clearances in chronic proteinuria » — *Proc. of Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1950, **74**, 863-65.
49. BREDÁ H. L. and GASPARA E. — « The paper and agar-gel proteinogram (comparative study of some tracings in case of myeloma) » — *Gaz. Med. Port.*, 1960, **13**, 604-8.
50. BREWER D. — « Renal clearances of dextrans of varying molecular weights » — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1951, **44**, 561.
51. BROCH O. and BRODWALL E. — « Urinary proteins in renal diseases » — *Acta Med. Scand.*, 1958, **160**, 353-61.
52. BRULL L. — « Excretion d'albumines étrangères. Albuminurie prolongée par le blanc d'œuf chez le chien » — *C.R. Soc. Biol.*, 1933, **113**, 65-7.  
« Excretion d'albumines étrangères et perméabilité du rein aux albumines propres » — *C.R. Soc. Biol.*, 1932, **111**, 629-30.
53. BRULL L. — « Influence de l'excrétion d'albumines étrangères sur le rein » — *Rev. Belge Sc. Méd.*, 1934, **6**, 675-92.
54. BRUN C., KNUDSEN E. O. E. and RAASCHOU F. — « The influence of posture on the kidney function. I. - Fall of diuresis in erect posture » — *Acta Med. Scand.*, 1945, **122**, 315-31.  
« Renal function in passive erect posture » — *Nord. Med. (Hospitalstid.)*, 1945, **25**, 93-6.
55. BRUN C., KNUDSEN E. O. E. and RAASCHOU F. — « The influence of posture on the kidney function. II-Glomerular dynamics in the passive erect posture » — *Acta Med. Scand.*, 1945, **122**, 332-41.
56. BULL G. M. — « Postural proteinuria » — *Clin. Sci.*, 1948, **7**, 77-108.
57. BURTIN P., GRABAR P., BOUSSIER G. et JAYLE M. F. — « Etude immunochimique de l'haptoglobine » — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1954, **36**, 1029.
58. BUTLER E. A. and FLYNN F. V. — « The proteins of renal tubular disorders » — *Lancet*, 1958, **2**, 978-80.
59. BUTLER E. A. and FLYNN F. V. — « The occurrence of post-gamma protein in urine ; a new protein abnormality » — *J. Clin. Path.*, 1961, **14**, 172-8.
60. BUTLER E. A., FLYNN F. V., HARRIS H. and ROBSON E. B. — « A study of urine proteins by two-dimensionnal electrophoresis with special reference to the proteinuria of renal tubular disorders » — *Clin. Chem. Acta*, 1962, **7**, 34-41.
61. CATARSINI O. — « [« Electrophoretic investigations on the urinary proteins of the Equidae »], — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1959, **35**, 1532-34.
62. CEDUBLAD G., HANSON L. A., and JOHANSSON B. G. — « Immunological investigation of human gamma-globulin degraded by chymotrypsin » — *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 78-85.
63. CERRETELLI P., CANTONE A. e RESPIGHI E. — « [« Quantitative and qualitative changes induced by training on proteinuria of effort »] — *Boll. Soc. Biol. Sper.*, 1960, **36**, 1276-78.

64. CHARVET F., MANUEL Y. et DELARBRE E. — « Etude électrophorétique des urines des femmes enceintes présentant une protéinurie » - *J. Méd. Lyon*, 1963, **44**, 214-24.
65. CHESLEY L. C., MARKOWITZ I. and WETCHLER B. B. — « Proteinuria following momentary vascular constriction » - *J. Clin. Invest.*, 1939, **18**, 51-58.
66. CHINARD F. P. — « Possible mechanisms of formation of glomerular fluid » - *Trans. Third Conf. on Renal Function, Josiah Macy Foundation*, 1951.
67. CHINARD F. P., LAUSON H. D., EDER H. A., GRIEF R. L. and HILLER A. — « A study of the mechanism of proteinuria in patients with the nephrotic syndrome » - *J. Clin. Invest.*, 1954, **33**, 621-28 (n° 4 Suppl. on the nephrotic syndrome).
68. CIRLA E., SALTERI F. e BONOMO E. — [« Research on the chemical and electrophoretic characteristics of urinary proteins in some kidney diseases »] - *Rass. Fisiopat. Clin. Ter.*, 1959, **31**, 713-30.
69. CIRLA R. e SALTERI F. — « Ultracentrifugazione analitica delle proteine sieriche ed urinarie di alcuni pazienti proteinurici » - *Rass. Fisiopat. Clin. Terap. Ital.*, 1962, **34**, 381-9.
70. COLLENS R., MEYERS H. and LANGE K. — « A simple and rapid method for the paper electrophoretic determination of urinary proteins » - *Clin. Chem.*, 1963, **9**, 330-3.
71. XVI<sup>e</sup> Congrès de l'Association des pédiatres de langue française. — « Les insuffisances congénitales du tubule rénal chez l'enfant » - 1957.
72. CORNILLOT P., BOURILLON R., MICHON J. et GOT R. — « Isolement et caractérisation des gamma-globulines urinaires » - *Biochim. Biophys. Acta*, 1963, **71**, 86-9.
73. COURSAGET J., RICHET G., NORDMANN R. et HAMBURGER J. — « Elimination urinaire des albumines marquées par l'iode radioactif chez le sujet atteint de néphrose lipidique » - *J. Urol. Nephrol.*, 1952, **58**, 782-88.
74. GREETH J. M., KEKWICK R. A., FLYNN F. V., HARRIS H. and ROBSON E. B. — « An ultra centrifuge study of urine protein with particular reference to the proteinuria of renal tubular disorders » - *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 406-14.
75. CREPET M. e CHIESURA P. — « Sulla fisiopatologia della proteinuria » - *Minerva Nefrol.*, 1958, **5**, 31-8.
76. CREYSEL R., GROULADE J. et TIZZANI R. — « Les bases biologiques de la sémiologie des protéines du plasma » - *Rale*, 1957, **6**, 225-42.
77. CREYSEL R. — « Sémiologie protéique des liquides biologiques » - *Cahiers Méd. d'Auvergne*, 1959, **7**, 327-47.
78. CREYSEL R. et FINE J. M. — « Quelques schémas de corrélation des données fournies par diverses techniques d'étude des protéines sériques » - *Transfusion*, 1959, **2**, 127-41.
79. CREYSEL R. — Communication personnelle, 1964.
80. CRISTAU P. — « Contribution à l'étude des mécanismes de la protéinurie » - *Thèse, Lyon*, 1955, 136 p., Imprimerie de Trévoux.
81. CROSNIER J. et SLAMA R. — « Les syndromes néphrotiques au cours du lupus érythémateux disséminé et des autres maladies dites « de système » - in : « Les syndromes néphrotiques » - *Rapports présentés au XXXIV<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine, Lyon*, 1963, Masson & Cie, Ed., p. 231-46.
82. CROWLE A. T. and DAVID C., LUERKER M. A. — « Microimmuno-electrophoresis : comparison of template with non template methods » - *J. Lab. Clin. Med.*, 697-704.
83. CUSHING A. R. — « Die Absonderung der Harns » - 1926, 2 vol., Jena, G. Fischer Ed.
84. DEBRAY et SACHS M. — « Electrophorèse en gel d'amidon » - *Vie Méd.*, 1959, **40**, 28.
85. DELARBRE E. — « Etude électrophorétique des urines des femmes enceintes présentant une protéinurie. Essai d'application clinique » - *Thèse, Lyon*, 1962, 93 p. - Imprimerie Beaux-Arts.
86. DESGREZ P., MARCOTTE-BOY G. et THOMAS J. — « Etude des mucoprotéines urinaires dans la lithiase rénale : I. - Par le dosage des hexosamines » - *Ann. Biol. Clin.*, 1960, **18**, 163-71.

87. DESGREZ P., THOMAS J., RABUSSIER H. et THOMAS E. — « Etude des mucoprotéines dans la lithiase rénale par l'électrophorèse » — *Ann. Biol. Clin.*, 1961, **19**, 735-44.
88. DETTWYLER W. — « Protéinuries et protéoses » — *Rev. Méd. Suisse Romande*, 1962, **82**, 466-80.
89. DE VRIES L. A., TENHOLT S. P., VAN DAATSELAAR J. J., MULDER A. and BORST J. G. G. — « Characteristic renal excretion patterns in response to physiological, pathological and pharmacological stimuli » — *Clin. Chim. Acta*, 1960, **5**, 915-37.
90. DI FERRANTE N. and RICH C. — « The mucopolysaccharide of normal human urine » — *Clin. Chim. Acta*, 1956, **1** (6), 519-14.  
« Determination of acid aminopolysaccharide in urine » — *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **48**, 491-94.
91. DINH BAO LINH H. G. et GRABAR P. — « Etude immunochimique des protéines urinaires de la souris : isolement et caractérisation de l'uroprotéine principale » — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1964, **46**, (2-3), 255-69.
92. DITTERBRANDT M. — « Application of the Weichselbaum biuret reagent to the determination of spinal fluid protein » — *Am. J. Clin. Path.*, 1948, **18**, 439-41.
93. DOBRYSZYCKA W. — « Białka moczu prawidłowe » — *Arch. Immun. Vi. Do sw.*, 1959, **7**, 491.
94. DUBACH U.C. and RECENT L. — « Enzymatic activity of isolated kidney glomeruli in two types of experimental nephrosis » — *J. of Clin. Invest.*, 1960, **39**, 981 abstr.
- 94bis DUBACH U.C. and RECENT L. — « Enzymatic activity of the isolated glomerulus in normal and nephrotic rats » — *J. Clin. Invest.*, 1960, **39**, p. 1364-71.
95. DURRUM E.L. — « A microelectrophoretic and microionophoretic technique » — *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 29-43.
96. EASTON J. A., HARDWICKE J. and WHITEHEAD Ph. — « The estimation of two alpha glyco-proteins (orosomucoid and another alpha acid glycoprotein) in health and disease » — *J. Clin. Path.*, 1962, **15**, 585-90.
97. ENGLE R. L. Jr., WOODS M., CASTILLO G. B. et PERT J. H. — « Electrophorèse sur gel d'amidon des protéines sériques et urinaires de malades atteints de myélome multiple, de macroglobulinémie et d'autres formes de dysprotéinémie » — *J. Lab. Clin. Med.*, 1961, **58**, 1-22.
98. ENSELME J. — « Séméiologie électrophorétique des protéines du plasma sanguin » — *Lyon, Camugli Ed.*, 1 vol. 226 p.
99. ESPOSITO A. — « [Immunoelectrophoresis in obstetrica and gynecology] » — *Quad. Clin. Ostet. Ginec.*, 1963, **18**, 8-30.
100. EVERALL P. H. and WRIGHT G. H. — « Low pressure ultrafiltration of protein containing fluids » — *J. Med. Lab. Technol.*, 1958, **15**, 209-13.
101. FAHEY J. L. — « Two types of 6,6 S gamma-globulins, bêta-2A globulins and 18S gamma-1 macroglobulins in serum and gamma-microglobulins in normal urine » — *J. Immun.*, 1963, **91**, 438-47.
102. FALT G. — « Les protéinuries des tubulopathies congénitales. Etude électrophorétique en immunoélectrophorèse, électrophorèse en gel d'amidon et électrophorèse bidimensionnelle indirecte papier-gel d'amidon » — *Thèse, Lyon*, 1963. 78 p. — *Centre Reg. de Doc. Pédag., Lyon, Imp.*
103. FARNSWORTH E. B. and RUPPENTHAL N. C. — « Electrophoretic studies on serum and urine proteins in nephrosis treated with ACTH » — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1951, **38**, 407-13.
104. FARQUHAR M. G. and PALADE G. E. — « Glomerular permeability II. - Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats » — *J. Exp. Med.*, 1961, **114**, 699-716.
105. FARQUHAR M. G., WISSIG S. L. and PALADE G. E. — « Glomerular permeability. I. - Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall » — *J. Exp. Med.*, 1961, **133**, 47-66.
106. FAUVERT R. et HARTMANN L. — « Détermination qualitative et quantitative des protéines urinaires » — *J. Urol., Nephrol.*, 1953, **59**, 732-46.
107. FAUVERT F. et HARTMANN L. in : PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — « Les albuminuries » — *Masson Ed., Paris*, 1954, p. 41.
108. FEINBERG J. G. — « A new quantitative method for antigen-antibody titration in gels » — *Nature*, 1956, **177**, 530-1.

109. FELDMAN J. D. et FISHER E. R. — « Chronic aminonucleoside proteinuria » — *Lab. Invest.*, 1961, **10**, 444-58.
110. FERRI R. G. et COSSERMELLI W. — « Immunoélectrophorèse. Interprétation des lignes de précipitation. Considérations sur la région des bêta-1 globulines » — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1964, **9**, 128-33.
- 110 bis. FERRI R. G. et COSSERMELLI W. — « L'analyse immunoélectrophorétique : micro et macro-méthodes » — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1964, **9**, 134-8.
111. FILITTI-WURMSER S. et HARTMANN L. — « Etudes physicochimiques des macroglobulines purifiées et des sérums humains normaux et pathologiques » — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1962, **44** (11), 919-49.
112. FINE J. M. et LOEB J. — « Electrophorèse en gel d'amidon. II. - Protéines et lipoprotéines du sérum humain » — *Rev. Hemato.*, 1958, **13**, (4), 449-457.
113. FINE J. M., LOEB J., WASZCZENKO Z. E. — « High resolution of human plasma components by starch gel electrophoresis » — *Nature*, 1958, **182**, 452-2.
114. FINE J. M., MOURAY H. et MORETTI J. — « Influence de la composition des tampons sur la séparation des protéines dans l'électrophorèse en gel d'amidon » — *Clin. Chim. Acta*, 1962, **7**, 346-54.
115. FINE J. M. — « Le groupe des haptoglobines » — *Nouv. Rev. Fran. Hemat.*, 1962, **2**, 464-72.
115. FINE J. M. — « Données récentes sur les structures des gamma-globulines » — *Transfusion*, 1963, **6**, 37-48.
116. FINLAYSON J. S. — « Electrophoretic variation and sex-dimorphism of the major urinary protein complex in inbred mice : a new genetic marker » — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1963, **31**, 91-107.
117. FISHER E. R. et HELLSTROM H. R. — « Mechanism of proteinuria. Functional and ultrastructural correlation of effects of infusion of homologous and heterologous proteins (Bovine serum albumin) in the rat » — *Lab. Invest.*, 1962, **11**, 617-37.
118. FISHER E. R. and KLEIN H. Z. — « Ultrastructural observations concerning the effect of adenine on aminonucleoside nephrosis with reference to the mechanism of proteinuria » — *Lab. Invest. (U.S.A.)*, 1963, **12**, 499-511.
119. FLODIN P. and GRANATH K. — *Symposium über macromoleküle. Wiesbaden*, 1959, Weinheim.
120. FLODIN P. and KILLANDER J. — « Fractionation of human serum proteins by gel filtration » — *J. Biochim. Biophys. Acta*, 1962, **63**, 403-10.
121. FLYNN F. V. and De MAYO P. — « Microelectrophoresis of protein on filter-paper » — *Lancet*, 1951, **2**, 235-39.
123. FRANKLIN E. C. — « Physicochemical and Immunologic studies of gamma-globulins of normal human urine » — *J. Clin. Invest.*, 1959, **38**, 2159-67.
124. FREEDMAN P. — « Immunological studies in glomerulonephritis » — *Guy's Hosp. Rep.*, 1962, **III**, 370-7.
125. FREEMAN T. and JOEKES A. — « Nephrotic proteinuria : a tubular lesion ? » — *Acta Med. Scand.*, 1957, **157**, 43-50.
126. FRIEDMAN H. — « Application of new immunochemical technics to biologic and medical investigations » — *J. Einstein. Med. Curt.*, 1963, **11**, 68-72.
127. GARDNER K. D. — « The effect of pH on filtration, reabsorption and excretion of protein by the rat kidney » — *J. Clin. Invest.*, 1961, **40**, 525-35.
128. GASTALDI P. e RODARI I. — « Il quadro elettroforetico delle proteine sieriche e urinarie nella sindrome di Klímmelstiel-Wilson » — *Minerva Nefrol.*, 1961, **8**, 83-80.
129. GÉRARD P. et CORDIER R. — « Etudes histophysiologiques sur le rein des Anoures » — *Arch. Biol.*, 1932, **43**, 367.
130. GIRARD M. — « Electrophorèse et immunochimie. I. - L'évolution des techniques » — *Presse Méd.*, 1963, **71**, 2628-30.
131. GIROD C. — Communication personnelle — 1964.
132. GITLIN D., DAVIDSON C. S. and WETTERLOW L. H. — « The quantitative estimation of serum albumin in human body fluids by direct titration with specific horse antiserum » — *J. Immunol.*, 1949, **63**, 415-25.
133. GITLIN D. and JANEWAY C. A. — « An immunochemical study of the albumins of serum, urine ascitic fluid and edema fluid in the nephrotic syndrome » — *J. Clin. Invest.*, 1952, **31**, 223-30.

134. GOODMAN H. — « Immunoelectrophoretic studies of the gamma globulins in normal urine and in urine from patients with the nephrotic syndrome » — *Proc. Twelfth Conf. on the nephrotic syndrome*, N.Y., National Kidney Disease Foundation, 1961, p. 245.
135. GOODMAN H. C. and BAXTZER J. H. — « Tubular reabsorption of protein in experimentally produced proteinuria in rats » — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* (N.Y.), 1956, **93**, 136-40.
136. GOODMAN H. C., De VAUX St. CYR C., CLEVE H. and GRABAR P. — « Immunoelectrophoretic studies of normal human serum fractionated by anion exchange cellulose column chromatography » — *Prot. Biol. Fluids - 8th Colloquium*, Bruges, 1960.
137. GOVAERTS P. et LAMBERT P. P. — « Physiopathologie de la proteinurie » — *J. Urol. Nephrol.*, 1953, **59**, 693-731.  
« Physiopathologie de la proteinurie », in « Les albuminuries », 1 vol., Masson & Cie Ed., Paris, 1 à 39.
138. GRABAR P. et WILLIAM C. A. — « Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunologiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin » — *Biochem. Biophys. Acta*, 1953, **10**, 193-4.
139. GRABAR P. et BURTIN P. — « Etude immunochimique de la siderophile » — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1955, **37**, 797-802.
140. GRABAR P. et WILLIAM C. A. — « Méthode immuno-électrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques » — *Biochem. Biophys. Acta*, 1955, **17**, 67-74.
141. GRABAR P. — « Etude des constituants normaux et pathologiques du sang par l'analyse immunoélectrophorétique » — *Bull. Acad. Nat. Méd. Paris*, 1960, **144**, 306-8.
142. GRABAR P. et BURTIN P. — « Analyse immuno-électrophorétique » — Ed. Masson & Cie, Paris, 1960.
143. GRABAR P. — « Immunoelectrophoretic analysis : principle and a few recent applications » — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1962, **92**, 1337-42.
144. GRANT G. H. — « The proteins of normal urine » — *J. Clin. Path.*, 1957, **10**, 360-8.
145. GRANT G. H. — « The proteins of normal urine, from the urinary tract. » — *J. Clin. Path.*, 1959, **12**, 510-7.
146. GRÉGOIRE F., MALMENDIER C. and LAMBERT P. P. — « The mechanism of proteinuria and a study of the effects of hormonal therapy in the nephrotic syndrome » — *Am. J. Med.*, 1958, **25**, 516-31.
147. GRIEBLE H. G., COURCON J. and GRABAR P. — « Normal urinary proteins and mucoproteins. Column chromatography and immunoelectrophoretic analysis » — *Proc. of the Central Society for Clinical Research - 36th annual Meeting - Chicago*, Nov. 1963 ;  
— et : *J. Lab. Clin. Med.*, 1963, **62**, Abs. p. 878.
148. GRIMAUD C. — « Contribution à l'étude de l'albuminurie juvénile chez les étudiants de l'université de Lyon » — *Thèse méd.*, Lyon, 1964, Imp. (55 p.).
149. GROSS D. et EPSTEIN W. V. — « Macroglobulinémie et protéinurie de Bence Jones. Comparaison des protéines urinaires et des protéines sériques de la chaîne L. » — *J. Clin. Invest.*, 1964, **43**, 83-93.
150. GROULADE J. et GROS Lambert P. — « Contrôle des protéines de l'urine et du L.C.R. » — *Ann. Biol. Clin.*, 1960, **18**, 205-13.
151. GROULADE J. et OLLIVIER C. — « Electrophorèse homogène en gel d'amidon suivie de plastification » — *Ann. Biol. Clin.*, 1960, **18**, 595-601.
- 151 bis. GROULADE J. — « L'électrophorèse sur papier » — *Athier éd.*, Grenoble, 1961.
152. GUNTON R. and BURTON A. C. — « On the concentration of protein in samples of normal urine measured by its surface activity » — *J. Clin. Invest.*, 1947, **26**, 892-8.
153. HANNS A. — « Albuminurie. Données récentes sur le mécanisme de la protéinurie pathologique. » — *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 18022 A 20, p. 1 - 1<sup>er</sup> Ed. 1954 C.
154. HANSON L. A. and JOHANSSON B. G. — « Isolation of immunologically active fragments of normal human gamma globulins after tryptic degradation » — *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 66-78.

155. HARDWICKE J. — « Serum and urinary proteins changes in the nephrotic syndrome » — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1954, **47**, 832.
156. HARDWICKE J. and SOOTHILL J. F. — « Glomerular damage in term of « pore size » - in « Renal Biopsy » ; *A Ciba Foundation Symposium, Wohlschlag G.E. and Cameron M. Ed., Boston, Little Brown & Co. Publ.*, p. 32.
157. HARDWICKE J. and SQUIRE J. R. — « The relationship between plasma albumin concentration and protein excretion in patients with proteinuria » — *Clin. Sci.*, 1955, **14**, 509-30.
- 157 bis. HARDWICKE J. — Communication personnelle, 1964.
158. « Confrontation du Syndrome néphrotique et de la protéinurie lordotique » — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, **3**, 1052.
159. HARTMANN L., LAGRUE G., RAOULT A., BINET J. L. et MILLIEZ P. — « Immunoélectrophorèse et électrophorèse à travers gel d'amidon des protéinuries orthostatiques et lordotiques » — *J. Urol., Néphrol.*, 1959, **65**, 678-85.
160. HARTWIG C., HARTMANN F. und RITTER R. — « Immunoélectrophoretische und immunchemische untersuchungen beim nephrotischen syndrom » — *Dtsch. Arch. fur Klin. Med.*, 1958, **204**, 393-408.
161. HELBIG A. R. — « Simple and rapid urine concentration procedure for protein electrophoresis » — *Clin. Chim. Acta*, 1961, **6**, 750-2.
162. HEREMANS J. — « La réaction de Donaggio ; ses fondements biochimiques et ses applications en pathologie. II. - La réaction de Donaggio dans le sérum » — 1958, **26**, 127-56.  
« Résultat de l'électrophorèse des colloïdes urinaires » — *Proc. of the 5th. Colloq., Brugle*, 1957. *Protides of the biological fluids. Elsevier Publ. Comp. Amsterdam*, 1958 ;  
— et : *Clin. Chim. Acta*, 1958, **3**, 34-9.
163. HEREMANS J. — « Les globulines sériques du système gamma » - 1960, *Ed. Masson & Co., Paris*.
164. HEREMANS J. F., VAERMAN J. P. and HEREMANS M. T. — « Acid mucopolysaccharides of normal urine » — *Nature (Lond.)*, 1959, **183**, 1606.
165. HEREMANS M. T., VAERMAN J. P., HEREMANS J. F. — *VII<sup>e</sup> Colloque de l'H[p. Saint-Jean, Bruges*, 1959, p. 396.
166. HERMANN G. — « Die uroproteine bei der Harnstein krankheit » — *Prot. Biol. Fluids - 7th Colloquium, Bruges*, 1959.
167. HERMANN G. et VAUX St Cyr Ch. De. — « Einige Ergebnisse immunoélectrophoretischer und säulenchromatographischer Untersuchungen mit DEAE cellulose von Harn ei weissen bei verschiedenen Fällen pathologischer Proteinurien » — *Verh. Dtsch Ges. Inn. Med.*, 67 Kongr., Wiesbaden, 1961.
168. HERMANN G., De VAUX St. Cyr Ch. et LEGRAIN M. — « Etude des perturbations des protéines sériques et urinaires dans un cas de lymphoréticulose médullaire chronique maligne » — *Path. Biol.*, 1963, **11**, 340-45.
169. HEYMAN W., GILKY C. and LEWIS M. — « The prognostic significance of globulinuria in the nephrotic syndrome ; electrophoretic study of urinary proteins in nephrotic syndrome and acute glomerulonephritis » — *Amer. J. Dis. Child.*, 1956, **91**, 570-76.
170. HILLER A., Mc INTOSH J. F. and Van SLYKE D.D. — « The excretion of albumin and globulin in nephritis » — *J. Clin. Invest.*, 1927, **4**, 235-51.
171. HIRSCHFELD J. — « The use of immunoelectrophoresis in the analysis of normal sera and in studies of the inheritance of certain serum proteins » — *Science Tools, The L.B.K. Instrument Journal*, 1961, **8**, 17-25.
172. HITZIG W.H. and STAUFFER E. — « On the immunoelectrophoretic study of paraproteins » — *Schweiz. Med. wscr.*, 1962, **92**, 1346-47.
173. HOLLENDER A. — « A technical improvement in the preparation of starch gel for electrophoresis according to Smithies » — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1962, **14**, 104 (method only).
174. JACKSON S. H., FARMER A. W., SLATTER R. J. and De WOLFE M. S. — « The resolution of urinary and serum proteins by chromatography by DEAE cellulose with parti cular reference to proteinuria after thermal burns » — *Canad. J. of Bioch. and Phys.*, 1961, **39**, 881-9.
175. JAHNKE K. und SCHOLTAN W. — « Zum mechanismus der Proteinurie » — *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 1953, **200**, 821-36.

176. JAMES J., GORDILLO G. and METCOFF J. — « Effects of infusion of hyperoncotic Dextran in children with nephrotic syndrome » - *J. of Clin. Invest.*, 1954, **33**, 1346-57.
177. JAVITT N. B. and MILLER A. T. — « Mechanism of exercise proteinuria » - *J. Appl. Physiol.*, 1952, **4**, 834-39.
178. JAYLE M. F. et BOUSSIER G. — « Obtention à l'état homogène d'une mucoprotéine sérique : l'haptoglobine » - *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1954, **36**, 959-69.
179. JAYLE M. F., BOUSSIER G. et LAGRUE G. — « Relation entre les globulines alpha-2 et l'haptoglobine au cours de la néphrose lipopidique pure de l'enfant » - *J. Urol. Néphrol.*, 1952, **58**, 764-67.
180. JOACHIM G. R., BECKER L., SCHWARTZ M. and CAMERON S. — « Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome » - *J. Clin. Invest.*, (à paraître, 1964).
181. KASANEN A. and HARRI J. — « The significance of electrophoretic studies of the urine and serum in renal diseases » - *Ann. Med. Int. Fenn.*, 1961, **50**, 19-27.
182. KEKWICK R. A. — « Physiochemical examination of serum and urine proteins in some cases of cadmium poisoning » - *Brit. J. Int. Med.*, 1955, **12**, 196-7.
183. KENNETH D. and GARDNER Jr. — « The effect of pH on the filtration, reabsorption and excretion of protein by the rat kidney » - *J. of Clin. Invest.*, 1961 **40**, 525-35.
184. KING J. S. Jr., BOYCE W. H., LITTLE J. M. and ARTOM C. — « Total non dialyzable solids (TNDS) in human urine. I. - The amount and composition of TNDS from normal subjects » - *J. Clin. Invest.*, 1958, **37**, 315-21.
185. KING J. S. Jr. — « Mechanisms of proteinuria » - *Biochem. Clin.*, 1963, **2**, 171-82.
186. KING J. S. and BOYCE W. H. — « Immunological studies on serum and urinary proteins in urethleth matrix in man » - *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1963, **104**, 579-91.
187. KING S. E. and BALDWIN D. S. — « Renal hemodynamics during erect lordosis in normal man and subjects with orthostatic proteinuria » - *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 1954, **86**, 634-36.
188. KING S. E. — « Patterns of protein excretion by the kidneys » - *Ann. Intern. Med.*, 1955, **42**, 296-323.  
« Postural adjustments and protein excretion by the kidney in renal disease » - *Ann. Intern. Med.*, 1957, **46**, 360-77.
189. KING S. E. — « Albuminuria in renal diseases. I. - The significance of persisting albuminuria (proteinuria) : proteinuria patterns and their clinical application » - *N.Y. State J. Med.*, 1959, **59**, 818-24.
190. KRETCHMER N. and DICKERMAN M. W. — « Cellular mechanisms of protein metabolites in the nephron. IV. - The partition of succinoxidase and cytochrome oxydase activities in the cells of the proximal convolution of the rat after intraperitoneal injection of egg white » - *J. Exp. Med.*, 1954, **99**, 629-35.
191. KUNKEL H. G. and WARD S. M. — « The immunological determination of human albumin in biological fluids » - *J. Biol. Chem.*, 1950, **182**, 597-604.
192. KUNKEL H. G., SLATER R. J. and GOOD R. A. — « Relation between certain myeloma proteins and normal gamma globulin » - *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1951, **76**, 190-3.
193. KUNKEL H. G. and TISELIUS A. — « Electrophoresis of proteins on filter paper » - *J. Gen. Physiol.*, 1951, **35**, 89-118.
194. KURTZ S. M. and MC. MANUS J. F. A. — « The fine structure of the human glomerular basement membrane » - *J. Ultrastructure Research*, 1960, **4**, 81-87.
195. KURTZ S. M. — « The fine structure of the lamina densa » - *J. Lab. Invest.*, 1961, **10**, (6), 1189-1208.
196. LABADIE P. — « Immunoelectrophorèse. Son principe, ses résultats » - *Rev. Prat.*, 1960, **10** (32) 3535-43.
197. LAGRUE G. — « Aspect clinique et biologique de 60 cas de néphrose lipopidique. Etude de l'électrophorèse sérique et urinaire » - *Thèse dactylo.*, Paris, 1954.
198. LAGRUE G., MOZZICONACCI P. et VIALATTE J. — « L'électrophorèse sanguine et urinaire dans la néphrose lipopidique » - *Ann. Méd.*, 1954, **60**, 196-237.

- 199 - 200. LAGRUE G. — « Physiopathologie des protéinuries ; l'albuminurie des néphroses et des néphrites » - *Rev. Prat.*, 1956, **5**, (5), 457-62.
201. LAGRUE G., HARTMANN L. et MILLIEZ P. — « Biochimie des syndromes néphrotiques » - *Presse Méd.*, 1960, **68**, 33-35.
202. LAGRUE G. et MILLIEZ P. — « Les protéinuries » - *Rev. Prat.*, 1961, **11**, (2), 880-89.
203. LAMBERT P. P. — « Contribution à l'histophysiologie rénale chez les urodèles » - *Arch. Biol.*, 1936, **47**, 125-79.
204. LAMBERT P. P. et GREGOIRE F. — « Perméabilité glomérulaire et protéinurie » - *J. Urol., Néphrol.*, 1952, **58**, 775-81.
205. LAMBERT P. P., GREGOIRE F. et MALMENDIER C. — « La perméabilité glomérulaire aux substances protidiques » - *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1957, **2**, 15-21.
206. LAMBERT P. P., GREGOIRE F., MALMENDIER C., VANDERVEIKEN F. and GUERITTE G. — « Recherches sur le mécanisme de l'albuminurie » - *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.*, 1957, **22**, 524-601 ; discussion p. 601-2.
207. LAMBERT P. P. — « Sur le mécanisme de l'albuminurie » - *Rev. Lyon. Méd.*, 1960, **2**, 1215-25.
208. LAMBERT P. P. et MALMENDIER C. — « Le mécanisme de l'albuminurie et de l'hyperlipémie dans le syndrome néphrotique » - *Path. Biol.*, 1962, **10**, 667-71.
209. LAMPERI S. e BIANCHINI E. — « Studio elettroforetico delle proteine urinarie in soggetti normale nefropatici sottoposti a lavoro muscolare » - *Minerva Nefrol.*, 1957, **41**, 17-21.
210. LANNIGAN R. and Mc QUEEN E. G. — « The effect on the renal glomerular epithelial cells of proteinuria induced by infusion of human serum albumin in rabbits and rats » - *Brit. J. Exper. Path.*, 1962, **43**, 549-55.
- 210 bis. LAROCHE Cl., NENNA A., SELIGMANN M., RICHEL G., CAQUET R. et BIGNON J. — « Dysprotéinémie pseudomyélomateuse au cours des pyonéphroses » - *Presse Méd.*, 1964, **72**, 2833-37.
211. LATERRE E. C., HEREMANS J. F. and CARBONARA A. — « Immunological comparison of some proteins found in cerebrospinal fluid, urine and extracts from brain and kidney » - *Clin. Chim. Acta*, 1964, **10**, 197-209.
212. LATHAM W. — « The renal excretion of hemoglobin : regulatory mechanisms and the differential excretion of free and protein bound hemoglobin » - *J. Clin. Invest.*, 1959, **38**, 652-8.
213. LATHAM W., DAVIS B. B., ZWEIG P. H. and DEW R. — « The demonstration and localization of renal tubular reabsorption of hemoglobin by stop flow analysis » - *J. Clin. Invest.*, 1960, **39**, 840-5.
214. LATHAM W., ROOF B. S. and NICKEL J. F. — « The effect of the upright position on protein excretion and renal function in renal disease » - *J. Clin. Invest.*, 1953, **32**, 582.
215. LATHAM W., ROOF B. S., NICKEL J. F. and BRADLEY S. E. — « Urinary protein excretion and renal hemodynamic adjustments during orthostasis in patients with acute and chronic renal diseases » - *J. of Clin. Invest.*, 1954, **33**, 1457-65.
216. LAUSON H. D., CHINARD F. P. and EDER H. A. — « Renal mechanism of albumin excretion in patients with nephrotic syndrome » - *Fed. Proc.*, 1949, **8**, 91-2.
217. LAUSON H. D., FORMAN C. W., MC NAMARA H., MATTAR G. and BARNETT H. L. — « Effect of corticotrophin (ACTH) on glomerular permeability to albumin and on blood antidiuretic hormone concentration in children with the nephrotic syndrome » - *Am. J. Dis. Child.*, 1952, **83**, 87-88.
218. LEVINE J. M., DUBIN A. and ARMSTRONG S. H. Jr. — « The finding of urinary protose in certain renal diseases » - *J. Lab. Clin. Med.*, 1959, **53**, 167-77.
219. LÉVY G. et POLONOVSKI J. — « Identification immunologique d'une protéine après immunolélectrophorèse par la technique de la fente courte » - *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1958, **40**, (9-10), 1293-8.
220. LEWENFISZ-WOLNATROWSKA T., ZAORSKA B., GULMANTOWICZ A., PELCZARSKA E. — « Immunoélectrophoretic examination of the blood serum and urine from children nephrosis » - *Nerzcyca. Pediat. Polska*, 1961, **36**, 1129-38.
221. LEWIS L. A. — « Electrophoresis of serum and urinary proteins in renal disease » - *Biochem. Clin.*, 1963, **2**, 25-40.

222. LIPPMAN R. W. — « Mechanism of proteinuria. Identity of urinary proteins in the rat following parenteral protein injection » — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1949, **71**, 546-49.
223. LOBO O., NELL O., LEYTON R. et WALDMANN H. — « Protéines sanguines et urinaires - Corrélations de l'électrophorèse et de quelques réactions de thermocoagulation et de flocculation » — *Sem. Hop. Paris*, 1952, **84**, 3381-93.
224. LONGSWORTH L. G. and Mc. INNES D. A. — « An electrophoretic study of nephrotic sera and urine » — *J. Exp. Med.*, 1940, **71**, 77-82.
225. LOSTICKY C. — « The formation of lipid prealbumin » — *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 859-67.
226. LORINCZ A.B., Mc CARTNEY C.P. and POTTINGER R.E. — « Protein excretion patterns in pregnancy » — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1961, **82**, 252-59.
227. LOWGREN E. — « Studies on benign proteinuria » — *Acta Med. Scand.*, 1955, **151**, suppl. 300, 44 p.
228. LUETSCHER J.A. — « Electrophoretic analysis of plasma and urinary proteins » — *J. Clin. Invest.*, 1940, **19**, 313-20.
229. LUNDBLAD A. and BERGGARD I. — « Gel filtration of the low molecular weight carbohydrate components of normal urine » — *Biochim. Biophys. Acta*, 1962, **57**, 129-34.
230. Mc DONALD R. K., MILLER J. H. et ROACH E.B. — « Human glomerular permeability and tubular recovery values for hemoglobin » — *J. Clin. Invest.*, 1951, **30**, 1041-45.
231. Mc GARRY E., SEHON A. H. and ROSE B. — « The isolation and electrophoretic characterisation of the proteins in the urine of normal subjects » — *J. Clin. Invest.*, 1955, **34**, 832-44.
232. Mc KAY E. and SLATER R. J. — « Studies on human proteinuria. II-Some characteristics of the gamma globulins excreted in normal, exercise, postural and nephrotic proteinuria » — *J. Clin. Invest.*, 1962, **41**, 1638-52.
233. Mc. QUEEN E.G. — « The nature of urinary casts » — *J. Clin. Path.*, 1962, **15**, 367-73.
234. MAIORCA R., SCARPIONI L. e RIZZO G. — « La eliminazione urinaria delle siero proteine nella sindrome nefrosica » — *Giorn. Clin. Med.*, 1961, **42**, 1210-30.
235. MAIORCA R. e SCARPIONI L. — « Segli aspetti immunologici della disproteinemia e della proteinuria nella sindrome nefrosica » — *Minerva Nefrol.*, 1962, **9**, 5-18.
236. MAIORCA R. and SCARPIONI L. — « Urinary excretion of macromolecules in proteinuria » — *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 710-20.
237. MAIORCA R., SCARPIONI L. e CARRARA G. C. — « La permeabilità glomerulare alle macroglobuline nelle malattie renali » — *Minerva Nefrol.*, 1963, **10**, 150-4.
- 237bis MAIORCA R. — « Valeur sémiologique des protéinuries » — *Médecine dans le Monde*, 1964, **40**, 60-61.
238. MALMEJAC J. et GROSS A. — « Les mécanismes physiopathologiques de la protéinurie » — in « Les syndromes néphrotiques » — *Rapports présentés au XXXIV<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine, Lyon*, 1963, Masson & Cie éd., 3-16.
239. MALMENDIER C. et LAMBERT P. P. — « Etude sur la concentration en sérum albumine du filtrat glomérulaire » — *J. Urol. (Paris)*, 1955, **61**, 327-32.
240. MALMENDIER C., GREGOIRE F., LAMBERT P. P. — « Physiopathologie de l'albuminurie dans la néphrose et l'amyloidose » — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1957, **2**, 145-60.
241. MALMENDIER C., De KOSTER J. P. and LAMBERT P. — « Effects of an increase in plasma volume on glomerular permeability to albumin in proteinuric patients » — *Clin. Sci.*, 1960, **19**, 605-17.
242. MALMENDIER C. — « Chylomicron distribution in experimental nephrosis » — *Proc. of the 12th Annual Conference on the Nephrotic Syndrome*, nov. 60 - 1961, National Kidney Disease Foundation.
243. MALMENDIER C. — « Tissue distribution of C<sup>14</sup> after the intravenous injection of labelled free fatty acids and chylomicrons in nephrotic rats » — *J. Clin. Invest.*, 1962, **41**, 185-95.
245. MANUEL Y. — « Etude électrophorétique du liquide sous-rétinien dans le décollement de rétine » — *Thèse, Lyon*, 1961, Centre Rég. Doc. Pédag. Imp., 70 p.

246. MANUEL Y. — « Quelques données récentes sur l'importance de l'étude électrophorétique des liquides biologiques autres que le sérum sanguin » — *Lyón Méd.*, 1962, **94**, 71-82.
247. MANUEL Y., MOULIN G. et THOUVEREZ J. P. — « Essai d'identification d'une ligne bêta-2 révélée par immunoélectrophorèse de certains liquides biologiques » — *C. R. Soc. Biol.*, 1964, **158**, 114-6.
- 247 bis. MANUEL Y. — Communication personnelle, 1964.
248. MARKHAM R. L. — « A modified method of two-dimensional zone electrophoresis applied to mucoproteins in serum and urine » — *Nature*, 1956, **177**, 125-6.
249. MARKHAM R. L., JACOBS J. H. and FLETCHER E. T. D. — « Zone electrophoresis of serum and urine at pH 4,5 and its application to isolation and investigation of mucoproteins » — *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **48**, 559-70.
250. MARSHALL M. E. and DEUSTCH H. F. — « Clearances of some proteins by the dog kidney » — *Am. J. Physiol.*, 1950, **163**, 461-67.
251. MASSON G.M.C., DEL GRECO F., CORCORAN A.C. and PAGE I.H. — « Factors influencing renin diuresis and proteinuria » — *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 1953, **83**, 631-36.
252. MAUTNER W., CHUR G.J., GRISHMAN E. and DACHS S. — « Glomerular structure in proteinuria » — *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1962, **38**, 772-3.
253. MAYERSBACH H. and PEARSE A.G.E. — « The metabolism of fluorescein labelled and unlabelled egg-white in the renal tubules of the mouse » — *Brit. J. Exp. Path.*, 1956, **37**, 81-88.
254. MENDEL D. — « Tubular reabsorption of protein in the rat » — *J. Physiol. (Lond.)*, 1959, **148**, 1-13.
255. MENDEL D. — « Tubular reabsorption of protein in rats with experimental proteinuria » — *J. Physiol.*, 1961, **156**, 544-54.
256. MERIEL P., TRAEGER J., MOREAU G., SUC J.M., FRIES D., PUTOIS J. et CONTE M. — « La biopsie rénale dans les syndromes néphrotiques de l'adulte » — in : « Les syndromes néphrotiques » — *Rapports présentés au XXXIV<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine*, Lyon, 1963, Masson & Cie, éd., p. 127-70.
257. MIETTINEN T. A. — « Fractionation of urinary mucosaccharides by gel filtration » — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1962, **14**, 380-6.
258. MIETTINEN T.A. and TAKKI-LUKKAINIEN I.T. — « Fractionation of urinary mucosaccharides by gel filtration » — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1962, **14**, 380-6.
259. MIETTINEN T. A. — « Gel filtration of urinary mucosubstances » — *Ann. Med. Exp. Fenn.*, 1963, **41**, 138-42.
260. MIETTINEN T. A. — « Further studies on gel filtration of urinary mucosaccharides » — *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 693-700.
261. MILLER F. — « Hemoglobin absorption by the cells of the proximal convoluted tubule in mouse kidney » — *J. of Biophys. and Bioch. Cytology*, 1960, **8**, (3), 689-718.
262. MILLIEZ P. et BESANCON F. — « Les albuminuries orthostatiques » — *Rev. Prat.*, 1956, **6**, 465-71.
263. MILLIEZ P., HARTMANN L. et LAGRUE G. — « Immuno-électrophorèse et électrophorèse à travers gel d'amidon, du sérum et des urines de sujets atteints de syndrome néphrotique » — *J. Urol. Néphrol.*, 1959, **65**, 248-57.
264. MELINI L. — « Immunoélettroforetiche ricerche su la proteinuria fisiologica » — *Minerva Nefrol.*, 1961, **8** 75-8.
265. MONKE J. K. and YUILE C. L. — « The renal clearance of hemoglobin in the dog » — *J. Exp. Med.*, 1940, **72**, 149-65.
266. MORETTI J., BOUSSIER G. et JAYLE M. F. — « Réalisation technique et premières applications de l'électrophorèse en gel d'amidon » — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1957, **39**, 593-605.
267. MORETTI J. et HARTMANN L. — « Recherche des correspondances entre les résultats des électrophorèses sur papier, immunoélectrophorèses en gelose et électrophorèses en gel d'amidon des protéines du sérum » — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1959, **41**, 79-87.
268. MORETTI J. — « Les techniques physiques permettant d'identifier les protéines sériques anormales » — *Ann. Biol. Clin.*, 1963, **21** (1-2), 47-66.

269. MORNER K.A.H. — « Untersuchungen über die Proteinotoffe und die eiweißfällenden Substanzen des Normalen Menschenharns ». — *Skand. Arch. f. Physiol.*, 1895, **6**, 332-437.
- 269bis MORRISON A.B. and GARDNER K.D. — « The effect of potassium deficiency on the reabsorption of protein in the renal tubule of the rat » — *J. Exper. Med.*, 1963, **118**, 479-488.
270. MOSS J. M., SCHREINER G.E. and SWEENEY V. — « Frequent testing for proteinuria » — *Med. Times*, 1961, **89**, 12-16.
271. MOURAY H., MORETTI J. et FINE J. M. — « Une technique de microélectrophorèse en gel d'amidon » — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1961, **43**, 993-1003.
272. MUSIL J., LOSTICKY C. — [« Immunoelectrophoresis »] — *Cesk. Farm.*, 1961, **10**, 305-14.
273. NEBDAL J. and SELIGER V. — « Electrophoretic analysis of exercise proteinuria » — *J. Appl. Physiol.*, 1958, **13**, 244.
274. NEELY R. and NEILL D.W. — « Accuracy and reproductibility of paper protein electrophoresis » — *Nature*, 1955, **176**, 33-4.
275. NEUSCHATZ J. — « A propos d'un cas de néphrose lipidique de l'adulte. Etude des protéines sériques et urinaires par l'emploi conjoint de l'électrophorèse en tampon T.E.B. et de l'immunoélectrophorèse » — *Thèse, Paris*, 1962, n° 1274, 44 pages.
276. NGUYEN-TRONG, BRIOT C. et BAILLET J. — « Etude immuno-électrophorétique comparative des protéines sériques et urinaires chez le rat hypertendu et le rat traité par des bêta et gamma globulines anti-rein » — *Path. Biol.*, 1961, **9**, 1717-20.
277. NOLTENIUS H., MIYASAKI K. und DEIMLING O. — « Von Untersuchungen zur Genese der Proteinurie bei der experimentellen Glomerulonephritis junger kaninchen » — *Beitr. Path. Anat.*, 1962, **127**, 254-73.
278. OLIVER J. — « Edward Gamaliel Janeway lecture ; the structure of the metabolic process in the nephron » — *J. Mt. Sinai Hosp.*, 1948, **15**, 175-222.
279. OLIVER J., Mc. DOWELL M. and LEE Y.C. — « Cellular mechanisms of protein metabolism in nephron. I. - The structural aspects of proteinuria ; tubular absorption, droplet formation, and disposal of proteins » — *J. Exper. Med.*, 1954, **99**, 589-604.
280. OLIVER J. and Mc. DOWELL M. — « Cellular mechanisms of protein metabolism in the nephron. VII. - The characteristics and significance of the protein absorption droplets (hyaline droplets) in epidemic hemorrhagic fever and other renal diseases » — *J. Exp. Med.*, 1958, **107**, 731-54.
281. OLIVIER I.T. and RUBINSTEIN H. J. — « Studies on macroglobulins by starch-gel electrophoresis and ultracentrifugation » — *Clin. Chim. Acta*, 1962, **7**, 73-6.
282. OUTCHERLONY O. — « Antigen-antibody reactions in gel » — *Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1949, **26**, 507-15.
283. OZAWA Y. and YAMAUCHI M. — « Studies on the changes of glomerular permeability in proteinuria » — *Keis. J. Med.*, 1963, **12**, 37-53.
284. PAPENHEIMER J. R. — « Über die permeabilität der glomerulummembranen in der niere » — *Klin. Wschr.*, 1955, **33**, 362-65.
285. PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, MILLIEZ P., WOLFROMM R., MALLAT F. et JACOT J.A. — « Pronostic et traitement des albuminuries isolées » in : « Les albuminuries » — *Paris, Masson Ed.*, 1954, 1 vol., 88-103.
286. PATEL R., Mc. KENZIE J. K. and Mc. QUEEN E. G. — « Tamm-Horsfall urinary mucoprotein and tubular obstruction by casts in acute renal failure » — *Lancet*, 1964, **1**, 457-61.
287. PATTE J. C., BALDASSAIRE G. et LORET J. — « Etude immunoélectrophorétique des protéinuries normales et pathologiques » — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1958, **3**, 960-70.
288. PFAU P. — « Die lipoproteine in der normalen und gestörten schwangerschaft » — *Zht. für Gynäk Leipzig*, 1957, **79** (30), 1254-7.
289. PFAU P. und TAEGER F. — « Das urinciweiß in der normalen und gestörten schwangerschaft » — *Archiv. für Gynäk*, 1960, **192**, 336-46.

290. PIERCE A.E. and JOHNSON P. — « Ultracentrifuge and electrophoretic studies on the proteinuria of the new-born calf » - *J. Hyg.*, 1960, **58**, 247-60.
291. PINTERIC, in SMITHIES O. — « Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins » - *Adv. Prot. Chem.*, XIV Acad. Press N.Y., 1959.
292. PISCATOR M. — « Proteinuria in chronic cadmium poisoning »  
 « I. - An electrophoretic and chemical study of urinary and serum proteins from workers with chronic cadmium poisoning » - *Arch. Env. Health*, 1962, **4**, 607-21.  
 « II. - The applicability of quantitative and qualitative methods of protein determination for the demonstration of cadmium proteinuria » - *Arch. Env. Health*, 1962, **5**, 325-32.
293. PITTS R.F. — « Physiology of the kidney and body fluids An introductory text » - *Year book medical Publ. Inc.*, Chicago, 1964, 243 p.
294. POORTMANS J. et VAN KERCHOVE E. — « La protéinurie d'effort » - *Clin. Chim. Acta*, 1961, **7**, 229-42.
295. POORTMANS J. — « Identification immunoélectrophorétique d'une alpha-2 glycoprotéine » - *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1962, **44** (1), 39-45.
296. POORTMANS J., VAN KERCHOVE E. et JAUMAIN P. — « Aspects physiologiques et biochimiques de la protéinurie d'effort » - *Int. Z. Angew. Physiol.*, 1962, **19**, 337-54.
297. POORTMANS J. et LION G. — « Ultracentrifugation analytique de la protéinurie d'effort » - *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 632-4.
298. POORTMANS J. et VAN KERCHOVE E. — « Dosage de la protéinurie. Comparaison de deux méthodes » - *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 485-88.
299. POORTMANS J., VAN KERCHOVE E. et S'JONGERS J.†. — « Identification de la céruloplasmine dans les urines recueillies après un effort physique » - *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 631-32.
300. PORATH J. and FLODIN P. — « Gel filtration » - *Protides of the biological fluids*, 1963, **10**, 290-7.
301. POULIK M.D. — « Starch gel electrophoresis in a discontinuous system of buffers » - *Nature*, 1957, **180**, 1477-9.
302. POULIK M.D. and SMITHIES O. — « Comparison and combination of the starch gel and filter paper electrophoretic methods applied to human sera : two-dimensional electrophoresis » - *Biochem. J.*, 1958, **68**, 636-43.
- 302bis. PUTNAM FRANK W. — « The plasma proteins » - *Acad. Press*, N.Y. and London 2 vol., 1960.
303. RATCLIFF E., SOOTHILL J.F. and STANWORTH D.R. — « Physicochemical and immunological studies of pathological serum macroglobulins » - *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 91-108.
304. RATHER L. J. — « Filtration, resorption and excretion of protein by the kidney » - *Medicine*, 1952, **31**, 117-25.  
 « On the problem of renal tubular resorption of protein » - *Starford Med. Bull.*, 1948, **6**, 117-25.
305. REJNEK J. and BEDNARIK T. — « Radioimmuno-electrophoresis » - *Clin. Chim. Acta*, 1960, **65**, 250-8.
306. REJNEK J., BEDNARIK T. and KOCI J. — « Microheterogeneity of albumin » - *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 116-26.
307. REVOL L., VIALA J. J., REVILLARD J. P. et MANUEL Y. — « Protéinurie associée à des manifestations paranéoplasiques au cours d'un cancer bronchique » - *Séance de la Soc. Med. Pop. Lyon du* 16-3-1964, in : *Presse Méd.*, 1964, **72**, 1678.
308. RICHEL G., ARDAILLOU R., HINGLAIS N. et ZWEIBAUM A. — « Le syndrome néphrotique de l'amylose rénale » - in : « Les syndromes néphrotiques » - *Rapports présentés au XXXVII<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine*, Lyon, 1963, Masson et Cie, éd., 172-202.
309. RIFKIND D., KRAVETZ H. M., KNIGHT V. and SCHADE A. L. — « Urinary excretion of iron-binding protein in the nephrotic syndrome » - *New Engl. J. Med.*, 1961, **265**, 115-8.
310. RIGGAS D. A. and HELLER C. G. — « The amount and nature of urinary proteins in normal human subjects » - *J. Clin. Invest.*, 1951, **30**, 853.

- 311 ROBINSON R. R., LECOCQ F. R., PHILLIPPI P. J. and GLENN W. G. — « Fixed and reproducible orthostatic proteinuria. III. - Effect of induced renal hemodynamic alterations upon urinary protein excretion » - *J. of Clin. Invest.*, 1963, **42**, n° 1, 100-10.
- 312 ROBSON J. — Communication personnelle, 1964
- 313 ROUTH J. I., KNAPP E. L. and KOBAYASHI C. K. — « Electrophoretic studies of plasma and urinary proteins in children with lipid nephrosis » - *J. of Pediatrics*, 1958, **33**, 688-97.
- 314 ROWE D. S. — « The similarity of the protein mixtures derived from serum by selective ultrafiltration to the urine proteins in the nephrotic syndrome » - *J. Physiol. (London)*, 1956, **134**, (2), 1 p-2 p.
- 315 ROWE D. S. — « The molecular weights of the proteins of normal and nephrotic sera and nephrotic urine, and a comparison of selective ultrafiltrates of serum proteins with urine proteins » - *Bioch. J.*, 1957, **67**, 435-45.
- 316 ROWE D. S. — « Separation and antigenic characteristics of some fraction of papain digests of human serum gamma-globulins » - *Immunology*, 1962, **5**, 533-48.
- 317 ROWE D. S. and SOOTHILL J. F. — « The proteins of postural and exercise proteinuria » - *Clin. Sci.*, 1961, **21**, 87-91
- 318 ROWE D. S. and SOOTHILL J. F. — « Serum protein in normal urine » - *Clin. Sci.*, 1961, **21**, 75-85.
- 318 bis. ROWE D. S. — Communication personnelle, 1964
- 319 RUITTON P. — « Etude comparée des électrophorèses sériques et urinaires dans les néphropathies » - *Thèse, Lyon*, 1955.
- 320 SALTERI F., CIRLA E. e BONOMO E. — « Ricerche chimiche ed elettroforetiche su la proteinuria fisiologica » - *Rass. Fisiopat. Clin. Ter.*, 1959, **31**, 130-42.
- 321 SANDKULLER S. — « Über proteinurie bei nierenkranken ; electrophoretische untersuchungen » - *Deutsh. Med. Wschr.*, 1951, **76**, 462-64.
- 322 SARRE H. — « Das extrarenale Syndrom ; die sekundäre Nierenfunktionsstörung » *Wien. Klin. Wschr.*, 1959, **71**, 93-7 ;  
et : *Medizinische Klin.*, 1959, **54**, 697-704.
- 323 SASSI D. — [Immunoelectrophoresis in proteinuria concomitant with the edemanephrosis-hypertension syndrom in pregnancy] - *Quad. Clin. Ostet. Ginec.*, 1963, **18**, 97-106.
- 324 SCHAFER H. E. and SCHAFER A. — « Die glykoproteide im serum und urin bei chronischen niereurkrankungen » - *Klin. Wschr. Deutsch*, 1963, **41**, 172-8.
- 325 SCHEIDEGGER J. J. — « Une micromethode de l'immunoelectrophorèse » - *Internat. Arch. Allergy*, 1955, **7**, 103-10.
- 326 SCHEIDEGGER J. J. — « L'analyse immunoelectrophorétique des liquides biologiques » - *IV<sup>e</sup> Journées Bioch. Fr.-Helv.-Hisp.-Ital.*, Montpellier, 1957.
- 327 SCHEIDEGGER J. J. et BUZZI C. — « Etude immunoelectrophorétique des gamma-globulines : identification de plusieurs déterminants antigéniques grâce aux protéines de Bence Jones et aux sérums des myélomes » - *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1957, **2**, 895-906.
- 328 SCHMID K. and BURGI W. — « Preparation and properties of the human plasma Ba -  $\alpha_2$  - glycoproteins » - *Biochim. Biophys. Acta*, 1961, **47**, 440-53.
- 329 SCHULTZE H. E., SCHONENBERGER M. and SCHWICK G. — « Über ein Präalbumin des menschlichen serums » - *Biochem. Z.*, 1956, **328**, 267-84.
- 329 bis. SCHULTZE H. E. und SCHWICK G. — « Immunchemischer Nachweis von Protein veränderung unter besonderer Berücksichtigung fermentativer Einwirkungen auf Gluko-U. lipoproteine Immunoelektrophoretische Studien » - *Behring werke Mitteilungen*, 1957, **33**, 1.
- 330 SCHULTZE H. E. [« Glycoproteins of human plasma »] - *Bull. Schweiz Akad. Med. Wiss.*, 1961, **17**, 77-91.
- 331 SCHULTZE H. E. and MAHLING A. — « [On the problem of the chemical structure of plasma proteins] » - *Blib. Haemat.*, 1961, **12**, 197.
- 332 SCHULTZE H. E., HEIDE K. und HAUPT H. — [« Description and properties of  $\beta_1$ -A globulins from human serum »] - *Klin. Wschr.*, 1962, **40**, 729-32.
- 333 SCHULTZE H. E., HAUPT H., HEIDE K. und HEIMBURGER N. — [« On the chemistry of haptoglobin polymorphism »] - *Clin. Chim. Acta*, 1963, **8**, 207-14.

334. SELLERS A.L., SMITH S., III, MARMORSTON J. and GOODMAN H.C. — « Studies on the mechanism of experimental proteinuria » — *J. Exp. Med.*, 1952, **96**, 643-52.
335. SELLERS A.L. — « The mechanism and significance of protein excretion by the normal kidney » — *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, 1956, **98**, 801-6.
336. SELLERS A.L. and MARMORSTON J. — « Electrophoretic study of human urinary protein in disease » — *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **47**, 248-54.
337. SHUSTER S., JONES J. H. and ELYNN G. « Renal tubular secretion of human plasma proteins and Bence Jones protein » — *Brit. J. Exp. Path.*, 1963, **44**, 145-50.
338. SLATER R. J. and KUNKEL H. G. — « Filter paper electrophoresis with special reference to urinary proteins » — *J. Lab. Clin. Med.*, 1953, **41**, 619-31.
339. SLATER R. J., O'DOHERTY N. J. and De WOLFE M. S. — « Studies on human proteinuria. The mechanism of postural proteinuria » — *Pediatrics*, 1960, **26** 190-99.
340. SLATER R. J. — « New concepts of proteinuria in childhood » — *Quart. Rev. Pediat.*, 1962, **17**, 95-105.
341. SMETANA H. — « The permeability of the renal glomeruli of several mammalian species to labelled proteins » — *Am. J. Path.*, 1947, **23**, 255-67.
342. SMITH H. W. — « The kidney, structure and function in health and disease » — N.Y. Oxford University Press, 1951.
343. SMITH J. C. and WELLS A. R. — « A biochemical study of the urinary protein of men exposed to metallic mercury » — *Brit. J. Ind. Med.*, 1960, **17**, 205-8.
344. SMITH J. C., WELLS A. R. and KENCH J. E. — « Observations of the urinary protein of exposed men to cadmium dust and fume » — *Brit. Ind. J. Med.*, 1961, **18**, 70-8.
345. SMITHIES O. — « Grouped variations in occurrence of new-protein components in normal human serum » — *Nature*, 1955, **175**, 307-8.
- 345bis. SMITHIES O. — « Variations in human serum  $\beta$  globulins » — *Nature*, 1957, **180**, 1482-3.
346. SMITHIES O. — « Zone electrophoresis in starch gel : group variations in the serum proteins of normal human adults » — *Biochem. J.*, 1955, **61**, 629-41.
347. SMITHIES O. — « An improved procedure for starch gel electrophoresis ; further variation in the serum proteins of normal individuals » — *Biochem. J.*, 1959, **71**, 585-7.
348. SMITHIES O. — « Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins » — *Adv. in Prot. Chem., Acad. Press, N.Y.* 1959, **14**, 65-113.
349. SMITHIES O. — « Molecular size and starch-gel electrophoresis » — *Arch. Biochem.*, suppl., 1962, **1**, 125-31.
350. SMITHIES O. — « Starch gel electrophoresis » — *Metabolism*, 1964, **13**, 974-1002.
351. SOOTHILL J. F. — « Estimation of eight serum proteins by a gel diffusion precipitative technique » — *J. Lab. Clin. Med.*, 1962, **59**, 859-70.
352. SOOTHILL J. F. — « Studies of proteinuria with special reference to immunochimically determined differential protein clearances » — *Guy's Hosp. Rep.*, 1962, **III**, 355-69.
353. SOOTHILL J. F. — Communication personnelle, 1964.
354. SOULIER J. P. et BARBIER J. — « Etude électrophorétique de 86 cas de protéinurie (albuminurie) : Protéinurie des myélomes et des néphropathies » — *Presse Méd.*, 1953, **61**, 49-52.  
« Etude électrophorétique de 86 cas de protéinurie » — *II<sup>e</sup> Congrès International de Biochimie, Paris*, 1952.
355. SPECTOR W.G. — « The reabsorption of labelled proteins by the normal and nephrotic rat kidney » — *J. Path. Bact.*, 1954, **68**, 187-96.
356. SPIRO D. — « The structural basis of proteinuria in man ; electron microscopic studies of renal biopsy specimens from patients with lipid nephrosis, amyloidosis, and subacute and chronic glomerulonephritis » — *Am. J. Path.*, 1959, **35**, 47-73.
357. SQUIRE J.R. — « The nephrotic syndrome » — *Adv. Int. Med.*, 1955, **7**, 201-41 ; et : *Brit. Med. J.*, 1953, **2**, 1389-99.

358. SQUIRE J. R., BLAINNEY J. D. and HARDWICKE J. — « The nephrotic syndrome » — *Brit. Med. Bull.*, 1957, **13**, 43-52.
359. SQUIRE J.R., HARDWICKE J. and SOOTHILL J. F. — « Proteinuria », in : *Renal Diseases* — Black D.A.K. Ed. — F.A. Davis Publ. Philadelphia, 1962, p. 213.
360. SQUIRE J.R. — Communication personnelle, 1964.
361. STANBURY S.W. — « Aspects of disordered renal tubular function » — *Adv. Int. Med.*, 1958, **9**, 231-82.
362. STARR I. — « The production of albuminuria by renal vaso-constriction in animals and in man » — *J. Exp. Med.*, 1926, **43**, 31-51.
363. STEINBUCH N., FINE J. M. and BATTISTINI A. — « Etudes immuoelectrophorétiques de quelques protéines modifiées. I. - L'albumine sérique huamane » — *Clin. Chim. Acta*, 1960, **5**, 345-58.
364. STEVENS M.B. and KNOWLES B. — « Significance of urinary gamma globulins in lupus nephritis. I. - Electrophoretic analysis » — *N.E. J. Med.*, 1962, **262**, 1159-66.
365. STEVENSON G. T. — « Detection in normal urine of protein resembling Bence Jones protein » — *J. Clin. Invest.*, 1960, **39**, 1192-200.
366. STEVENSON G. T. — « Further studies of the gamma related proteins of normal urine » — *J. Clin. Invest.*, 1962, **41**, 1190-8.
367. STICKLER G.B., Mc. KENZIE B.F., WAKIM K.G. and BURKE E.C. — « The effect of plasma transfusions and treatment with corticotrophin on the electrophoretic patterns in serum and urine of children with nephrotic syndrome » — *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, **47**, 392-402.
368. STRAUSS W. and OLIVER J. — « Cellular mechanisms of proteins metabolism in the nephron. IV. - The immunological demonstration of egg white in droplets and other cellular fractions of the rat kidney after intraperitoneal injection » — *J. Exp. Med.*, 1955, **102**, 1-9.
369. SURBLAD L. and WALLIN-NILSSON M. — « Electrophoretic determination of orosomucoid » — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1962, **14**, 72-81.
370. SVENNERHOLM L. — « Quantitative estimation of sialic acid. II. - A colorimetric resorcinol-hydrochloric acid method » — *Biochem. Biophys. Acta*, 1957, **24**, 604-11.
371. SZPINAK J. — « Badanie elektroforetyczne białek surowicy krwi i moczu w chorobach urek » — *Lodz. Tow. Nauk.* (IV), 1963, **45**, 1-47.  
(Trad. : Recherches électrophorétiques sur les protéines du sérum sanguin et de l'urine).
372. TAMM I. and HORSFALL F. L. — « A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps and Newcastle disease virus » — *J. Exp. Med.*, 1952, **95**, 71-97.
373. TANGHERONI W. e GELLI G. — « Studio comparativo delle proteine e lipoproteine sieriche e delle proteine urinarie nella sindrome nefrosica » — *Minerva Medica*, **46**, 1955, 292-98.
374. TATEISHI Y. — « Findings of urine mucoprotein of cancer patient estimated by paper electrophoresis » — *J. Jap. Obstet. Gynec. Soc.*, 1962, **14**, 1164-68.
375. TAYEAU F., JENSEN R. et REISS D. — « Le phénomène d'obstacle de Donaggio I. - Etude comparative et critique des diverses techniques d'évaluation de mucoprotéines urinaires » — *Ann. Biol. Clin.*, 1960, **18**, 43-52.  
« II. - Mise au point d'une technique nouvelle permettant l'évaluation approximative des mucoprotéines urinaires » — *Ann. Biol. Clin.*, 1960, **18**, 53-60.
376. TAYEAU F. et JOUZIER E. — « Etude immunoélectrophorétique de la spécificité des protéines urinaires chez le cancéreux » — *J. Méd. Bordeaux*, 1961, **138**, 1154-61.
377. TAYLOR A. — « Some characteristics of exercise proteinuria » — *Clin. Sci.*, 1960, **19**, 209-17.
378. TERRY R., HAWKINS D.R., CHURCH E.H. and WHIPPLE G.H. — « Proteinuria related to hyperproteinemia in dogs following plasma given parenterally : a renal threshold for plasma proteins » — *J. Exp. Med.*, 1948, **87**, 561-73.
379. THOENES W. — « Die mikromorphologie des nephron in ihrer beziehung zur funktion » — *Klin. Wschr.*, 1961, **39**, 504-18.
380. THOMAS J., THOMAS E., RABUSSIER H., MARCOTTE-BOY G. et DESGREZ P. — « L'étude des mucoprotéines urinaires dans la lithiase rénale. II. - Par la réaction de Donaggio » — *Ann. Biol. Clin.*, 1960, **18**, 172-86.

381. TIDSTROM B. - « Urinary protein in glomerulonephritis and pyelonephritis - electrophoretic analysis » - *Acta Med. Scand.*, 1963, **174**, 385-91.
382. TRUBOWITZ S. - « Proteinuria following nephrectomy and intravenous injection of large amounts of human protein » - *Ann. Int. Med.*, 1952, **36**, 873-80.
383. TRAEGER J., RUITTON P. et CRISTAU P. - « Les protéines urinaires et le mécanisme de leur excrétion » - *R.A.L.E.*, 1957, **6**, 251-57.
384. TRAEGER J., FRANCOIS B. et FRIES D. - « Les Protéinuries » in : « Pathologie métabolique et rénale » - *L'Œuvre Médicale*, 1962, **2**, 89-91.
385. ULZMANN R., quoted by MEDES G. and NEEMES M. - « Orthostatic proteinuria ». in : « The kidney in health and Disease » - H. Berglund and G. Medes, Ed., *Philadelphia Lea and Febiger*, 1955, p. 462.
386. URIEL J. et GRABAR P. - « Emploi de colorant dans l'analyse électrophorétique et immunoélectrophorétique en milieu gélifié » - *Ann. Inst. Pasteur, Paris* 1956, **90**, 427-40.
386. URIEL J. et GRABAR P. - « Emploi de colorant dans l'analyse électrophorétique et immunoélectrophorétique en milieu gélifié » - *Ann. Inst. Pasteur Paris*, 1956, **90**, 427-40.
387. URIEL J. - « L'analyse immunoélectrophorétique. Application aux liquides biologiques humains » - *Masson & Cie, éd.*, 1 vol., 1960, p. 33 et 57.
388. VAUX St CYR Ch. De, CLEVE H., GOODMAN H. et GRABAR P. - « Etude immunoélectrophorétique des urines normales et pathologiques fractionnées sur colonne de cellulose DEAE » - *Protides of the biological fluids* - *Proc. of the 8th. Colloquium, Bruges*, 1960, 65-68.
389. VAUX St. CYR Ch. De, et PATTE J.C. - « Etude immunoélectrophorétique des protéinuries. Analyse immunoélectrophorétique » - in : « Analyse immunoélectrophorétique », Grabar P. et Burtin P., *Masson Ed.*, 1960, 231-44.
390. VAUX St. CYR Ch. De et HERMANN G. - « Etude immunochimique des gammaglobulines de l'urine normale » - *Prot. Biol. Fluids, 9th. Colloquium, Bruges* 1961.
391. VAUX St. CYR Ch. De et HERMANN G. - « Immunoelktrophoretische und Säulen chromatographische Untersuchungen der Harneiweisse bei Nephrosen und Amyloidnephrosen » - *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* - 67<sup>o</sup> Kongr *Wiesbaden*, 1961.
392. VAUX St CYR Ch. De et HERMANN G. - « Etude par chromatographie sur DEAE cellulose et par analyse immuno-électrophorétique de la protéinurie dans certaines néphropathies » - *J. Urol. Nephro*, 1962, **68**, 99-103.
393. VAUX St CYR Ch. De, CLEVE H. et HERMANN G. - « Etude de quelques protéinuries de malades atteints de cancer bronchique » - *Rev. Fr. Et. Clin. et Biol.*, 1963, **8** (5), 485-89.
394. VAUX St CYR Ch. De et HERMANN G. - « Etude des protéines d'origine sérique de l'urine humaine normale » - *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1963, **8**, 445-54.
395. VAUX St CYR Ch. De et HERMANN G. - « La filtration glomérulaire des protéines urinaires d'origine sérique » - *J. Urol. Néphro.*, 1963, **69**, 49-52.
396. VAUX St CYR Ch. De et HERMANN G. - « Activités enzymatiques de certaines protéines urinaires » - *J. Urol. Néphro.*, 1963, **69**, 53-56.
397. VAUX St CYR Ch De, HERMANN G. et TALAL N. - « Etude immuno-électrophorétique des estérases carboxyliques de l'urine humaine normale. Leurs relations avec les estérases rénales » - *Rev. Fr. Et. Clin. et Biol.*, 1963, **8** (3), 241-49.
398. VAERMAN J. P. et HEREMANS J. F. - « Etude immuno-électrophorétique du l'uromucoïde » - *Experimentia*, 1959, **15**, 226-28.
399. VALLINI R. - « [« Electrophoretic changes in the urinary proteins following the ligation of a ureter »] - *Sperimentale*, 1962, **112**, 80-6.
400. VALLINI R. - « [« Quantitative and qualitative analyses of proteinuria in the rat following monolateral nephrectomy and after ligation of a renal pedicle with the kidney left in situ »] - *Patologica*, 1962, **54**, 61-70.
401. WAKIM K. G. - « Physiologic basis for anuria and proteinuria » - *J. Urol.*, 1958, **79**, 560-72

402. WAKIM K.G. and MC. KENKIE B.F. — « Invalidation of the hypothesis of dysproteinemias as a cause of proteinuria in experimental nephrosis » *J. Lab. Clin. Med.*, 1960, **55**, 510-8.
403. WALLENIS G. — « Renal clearance of dextran as measure of glomerular permeability » — *Acta Soc. Med. Uppsäl.*, 1954, suppl. 4, **59**-1-91.
404. WEARN J.T. and RICHARDS A.W. — « Observations in the composition of glomerular urine with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules » — *Am. J. Physiol.*, 1924, **71**, 209-27.
405. WEBB T.W., ROSE B. and SEHON A.H. — « Biocolloids in normal human urine. I. - Amount and electrophoretic characteristics » — *Canad. J. Biochem.*, 1958, **36**, 1159-66. II. - « Physiochemical and immunochemical characteristics » — *Ibid.*, 1167-75.
406. WIEDERMAN D. — « Einige bemerkungen zur Papierelektrophorese mit besonderer berucksichtigung der Kolloid verhältnisse im nephrotischen Syndrom » — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, **84**, 1367-68.
407. WOLVIUS D. and VERSCHURE J. C. — « The diagnosis value of the protein excretion patterns in various types of proteinuria » — *J. Clin. Path.*, 1957, **10**, 80-3.
408. WUHRMANN F. and WUNDERLY C. — « Neuere klinische Untersuchungen über die proteinurie » — *Bull. Schweiz Akad. Med. Wiss.*, 1950, **6**, 254.
409. YATZIDIS H. et RICHEL G. — « Activité de certaines protéines de la coagulation dans le plasma et les urines au cours du syndrome néphrotique » — *Rev. Fr. Et. Clin. Biol.*, 1957, **2**, 717-727.
410. YUILE C. L. and CLARK W.F. — « Myohemoglobinuria : a study of the renal clearance of mychemoglobin in dogs » — *J. Exper. Med.*, 1941, **74**, 187-96.
411. ZANUSSI G., INVERNIZZI F., DEL GIACCO G.S. e LUPORINI G. — [« L'immuno-electrophorèse du sérum et des autres liquides biologiques. I. - Dans les conditions normales »] — *Boll. Ist. Sierster. Milan.*, 1961, **40**, 395-408. «[II. - Dans les conditions pathologiques »] — *Ibid.*, 494-524.



LISTE DES ABRÉVIATIONS

endocap. : glomérulite endocapillaire  
endoth. : glomérulite proliférative endothéliale  
F : forme  
GNSHR : glomérulonéphrite subaiguë hématurique récidivante  
GNSM : glomérulonéphrite subaiguë maligne  
GNC : glomérulonéphrite chronique  
G. : glomérulite  
Imm. ou Immuno. : immunoélectrophorèse  
IRA : Insuffisance rénale aiguë  
IRC : Insuffisance rénale chronique  
L.C.R. : Liquide céphalorachidien.  
ME : membrano-endothélial  
NASB : néphroangiosclérose bénigne  
PN : pyélonéphrite  
PBR : ponction biopsie rénale  
P. : protéinurie  
P. Séq. : protéinurie séquellaire  
Prol. : proliférative  
SN : syndrome néphrotique

Pour les abréviations concernant les noms des protéines, se reporter au tableau 1, page 16.

---

TABLE DES ILLUSTRATIONS

|                                                                                        | <i>PAGES</i> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Figure 1 : Aspect du sérum humain normal, selon nos trois techniques d'électrophorèse. | <b>18</b>    |
| Figure 2 : Rôle de la concentration protéinique en gel d'amidon.                       | <b>20</b>    |
| Figure 3 : Rôle de la concentration protéinique en immunoélectrophorèse.               | <b>21</b>    |
| Figure 4 : Protéinurie physiologique.                                                  | <b>38</b>    |
| Figure 5 : Tracé d'atteinte tubulaire.                                                 | <b>42</b>    |
| Figure 6 : Tracé de filtration sélective.                                              | <b>46</b>    |
| Figure 7 : Tracé de filtration non sélective.                                          | <b>47</b>    |
| Figure 8 : Reproduction de la carte perforée.                                          | <b>51</b>    |
| Figure 9 : Evolution d'un syndrome néphrotique et d'une glomérulonéphrite aiguë.       | <b>66</b>    |
| Figure 10 : Les pyélonéphrites.                                                        | <b>73</b>    |
| Figure 11 : Protéinurie intermittente séquellaire d'une glomérulonéphrite aiguë.       | <b>87</b>    |

## INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

### SELON LES SUJETS TRAITÉS

*L'abondance des références nous a obligés à limiter les citations dans le texte. Nous donnons ici quelques indications des travaux consultés selon le sujet traité. Chaque numéro renvoie à la bibliographie ci-dessus.*

#### I - Techniques d'étude des protéines et applications à l'urine

- 1) généralités, nomenclature . 25, 47 77, 78, 130, 246, 267, 263
- 2) électrophorèse de zone 15, 41 49, 121, 151 bis, 193, 249, 274
- 3) immuno-électrophorèse 23, 38, 82, 95, **138**, 141 142, 143, 196 219, 272, 305, **325**, 326, 386, 387
- 4) gel d'amidon 8, 38, 84, 112, 113, 114, 140, 151 173, 245 266, 271, **291**, 301, 302, 346, 347 348, 349, 350
- 5) caractérisation et dosage immunologique en gel 21 108, 126 132, 282, 351 352
- 6) chromatographie et gel filtration 120, 174, 229, 300
- 7) dosage des protéines 70, 92, 106, 107 152, 184, 191 270, **298**
- 8) concentration des urines 16 19, 28 100, 161 374

#### II - Caractérisation de certaines fractions protéiques : 11, 18, 30, **43**, 44, 45, 57, 62, **72**, 90, 96, **101**, **110**, 111, 115, 119, **122**, 139, 149, 154, 162, **163**, 166, 171, 172, 178, 192, 225, 233, 247, 248 257, 258, 281, 295, 299, 303, 306, 316, 324, 327, 328, 329, 330 331, 332, 333, 345, 363, 365, 366, 369, 370, 375, 390, 398

#### III - Etude des mécanismes physiologiques et des aspects histologiques relatifs aux protéinuries : 1, 2, 3, 9, 13, 14, 24, 26, 27, 36 39, 40, 50, 52, 53, 65, 66, 67, 73, 75, 80, 89, 94, **104**, 105, 109, 117, 118, 125, 127, 129, 135, 137 146, 153, **156**, 175, 176 177, 183, **185**, 190, 194, 195, 199, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 212, 213, 216, 222, 227, 230, 238, **239**, 240, **241**, 243, 250 251, 252, 253, 254, 255, 261, **265**, 269 bis, 276, 277 278, 279 **280**, 283, **284**, **293**, 304, 315 334, 335 337 340 341 **342**, 355, 356, 362, 368, 378 379, 382, 383 399 400, 401 402, **403**, 404 410

**Protéinuries dans certaines espèces animales (étude électrophorétique) : 61, 91 116, 290**

#### IV - Etude des protéinuries en général : 4, 22, 51, 68, 69, 88, 157 181 202, 218, 221, 228, **232**, 236, 237, 269, 286, 287, **319**, 321, 336 354, **359**, 371, 384, 389, 392, **407**, 408

- V - **La protéinurie physiologique** : 15, **16**, 17, 19, 20, 21, **28**, 29, 43, 44, 45, 47, 90, 123, **144**, 145, 147, 150, 164, 165, 211, 223, 229, 231, 259, 260, 264, **310**, 318, 320, 372, 388, **394**, 395, 396, 397, 405
- VI - **La protéinurie des atteintes tubulaires** : 39, **58**, 59, **60**, 71, 74, **102**, 182, 292, 343, 344, 361, **381**
- VII - **La protéinurie des néphropathies glomérulaires. Etudes sur le syndrome néphrotique** : 12, 28, 31, 32, **33**, 48, 67, 73, 81, 103, 124, 128, 133, 134, 155, 158, 160, **169**, 170, 179, **180**, **197**, 198, 200, 201, 217, 220, 224, 234, 235, 242, 256, 263, 275, 308, 309, 313, 357, 358, 367, 373, 381, 391, 406, 409
- VIII - **Les protéinuries au cours de la grossesse** : 34, 35, 42, 64, **85**, 99, 226, 288, 289, 323
- IX - **Les protéinuries fonctionnelles et les protéinuries d'apparence primitive** : 6, 54, 55, 56, 63, 65, 148, 153, 159, 177, 187, 188, 209, 214, 215, 227, 262, **273**, 235, 294, **296**, 297, 299, 311, 312, **317**, 339, 377, 385
- X - **Divers cas particuliers de protéinurie** :
- 1) Lithiases : 86, 87, 186, 380
  - 2) Autres cas : 10, 168, 189, 207, 364, 374, 376, 393

## TABLE DES MATIÈRES

PAGES

### Première Partie

#### MÉTHODES ET MATÉRIEL

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Chapitre I. — <i>Les méthodes de base.</i>                                                                                                  | I  |
| A. — Détermination du taux des protéines totales dans les urines.                                                                           | 4  |
| B. — Recueil et concentration des urines.                                                                                                   | 7  |
| C. — Techniques électrophorétiques de base.                                                                                                 | 8  |
| — support papier,                                                                                                                           |    |
| — gel d'amidon,                                                                                                                             |    |
| — immuno-électrophorèse.                                                                                                                    |    |
| Chapitre II. — <i>Les méthodes complémentaires.</i>                                                                                         |    |
| A. — Méthodes permettant d'étudier les corrélations entre les<br>procédés électrophorétiques utilisés.                                      | II |
| B. — Méthodes permettant de déterminer la nature de<br>certains protéines.                                                                  | 12 |
| Chapitre III. — <i>Principes d'interprétation des tracés électrophorétiques.</i>                                                            |    |
| A. — Interprétations et corrélations actuellement connues des diverses<br>méthodes électrophorétiques dans le cadre du sérum humain normal. | 14 |
| B. — Principes d'identification des protéines dans l'urine.                                                                                 | 19 |

### Deuxième Partie

#### PHYSIOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATION ÉLECTROPHORÉTIQUE DES PROTÉINURIES

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Chapitre I. — <i>Quelques données relatives aux mécanismes des protéinuries.</i>           |    |
| A. — La filtration glomérulaire.                                                           | 27 |
| B. — La réabsorption tubulaire.                                                            | 30 |
| C. — La sécrétion tubulaire.                                                               | 32 |
| Chapitre II. — <i>Classification électrophorétique des protéinuries en quatre groupes.</i> |    |
| A. — Tracé de protéinurie physiologique.                                                   | 37 |
| B. — Tracé d'atteinte tubulaire.                                                           | 41 |
| C. — Tracé de filtration sélective.                                                        | 44 |
| D. — Tracé de filtration non sélective.                                                    | 48 |

#### RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ÉLECTROPHORÉTIQUE DES PROTÉINURIES SELON LES TYPES DE NÉPHROPATHIES

Introduction : Classification clinique et anatomopathologique, méthode de travail.

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Chapitre I. <i>Les néphropathies avec atteinte glomérulaire initiale ou prédominante.</i> |    |
| A. — Classification clinique :                                                            |    |
| 1. Syndromes néphrotiques,                                                                | 53 |
| 2. Glomérulonéphrites aiguës ;                                                            | 58 |
| 3. Glomérulonéphrite subaiguë hématurique récidivante ;                                   | 59 |
| 4. Glomérulonéphrite subaiguë maligne ;                                                   | 61 |
| 5. Glomérulonéphrite chronique ;                                                          | 62 |
| 6. Insuffisances rénales chroniques.                                                      | 62 |
| B. — Classification anatomo-pathologique.                                                 | 63 |

|                                                                                       | PAGES |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Chapitre II. — <i>Les néphropathies tubulaires et interstitielles.</i>                |       |
| 1. Les tubulopathies ;                                                                | 69    |
| 2. Les insuffisances rénales aiguës ;                                                 | 70    |
| 3. Les néphrites interstitielles ;                                                    | 72    |
| Comparaison avec : malformations des voies urinaires lithiases, affections vésicales. |       |
| Chapitre III. — <i>Les néphropathies spécifiques.</i>                                 |       |
| — Néphropathies gravidiques ;                                                         | 78    |
| — Séquelles de néphropathies gravidiques ;                                            | 78    |
| — Amylose ;                                                                           | 79    |
| — Néphropathies du diabète ;                                                          | 79    |
| — Néphropathies du lupus érythémateux ;                                               | 80    |
| — Néphropathies du purpura rhumatoïde ;                                               | 81    |
| — Reins polykystiques ;                                                               | 81    |
| — Néphroangiosclérose bénigne ;                                                       | 82    |
| — Néphroangiosclérose maligne ;                                                       | 82    |
| — Endocardite infectieuse.                                                            | 83    |
| Chapitre IV. — <i>Les protéinuries d'apparence primitive.</i>                         |       |
| 1. Protéinuries séquellaires ;                                                        | 84    |
| 2. Protéinuries permanentes isolées primitives ;                                      | 85    |
| 3. Protéinuries orthostatiques.                                                       | 86    |

Quatrième partie

INTÉRÊT PRATIQUE DE L'ÉTUDE ÉLECTROPHORÉTIQUE  
DES PROTÉINURIES ET PERSPECTIVES DE TRAVAIL

|                                                                           |     |
|---------------------------------------------------------------------------|-----|
| Chapitre I. — Valeur séméiologique actuelle des électrophorèses urinaires | 90  |
| Chapitre II. — Perspectives de travail.                                   | 101 |

|             |     |
|-------------|-----|
| CONCLUSIONS | 103 |
|-------------|-----|

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Bibliographie par auteurs.        | 105 |
| Bibliographie par sujets traités. |     |
| Liste des abréviations.           | 125 |
| Table des illustrations.          | 125 |





